

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**Departamento de Pediatría del Hospital Clínico San Carlos
Madrid**



**ESTUDIO DE LA DENSIDAD MINERAL OSEA
EN LA DIABETES MELLITUS
INFANTOJUVENIL**

TESIS DOCTORAL

ELIA VIÑA SIMÓN

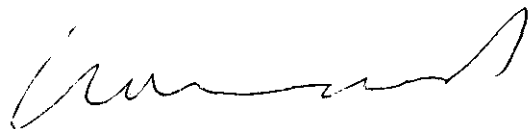
Madrid 1998

D. ENRIQUE CASADO DE FRIAS, Catedrático de Pediatría de la
Universidad Complutense de Madrid

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación titulado "ESTUDIO DE LA DENSIDAD MINERAL OSEA EN LA DIABETES MELLITUS INFANTOJUVENIL" del que es autora Dña. ELIA VIÑA SIMÓN, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha sido realizado bajo su dirección y reúne a su juicio las condiciones exigidas para ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor en Medicina.

Madrid, 3 de Julio de 1998.



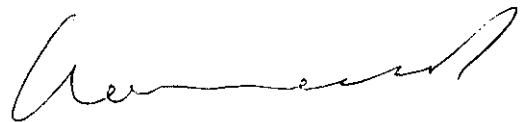
Fdo: Enrique Casado de Frias

D. ENRIQUE CASADO DE FRIAS, Catedrático de Pediatría de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe del Departamento de Pediatría del Hospital Clínico San Carlos de Madrid

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación titulado "ESTUDIO DE LA DENSIDAD MINERAL OSEA EN LA DIABETES MELLITUS INFANTOJUVENIL" del que es autora Dña. ELIA VIÑA SIMÓN, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha sido realizado bajo su dirección y reúne a su juicio las condiciones exigidas para ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor en Medicina.

Madrid, 3 de Julio de 1998.



Fdo: Enrique Casado de Frías

A mis padres

A mi hermana

AGRADECIMIENTOS

Quisiera, en estas líneas, expresar mi gratitud hacia todas las personas que con su participación han hecho posible la culminación de este trabajo.

Al Profesor Enrique Casado de Frías, Catedrático de Pediatría de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe del Departamento de Pediatría del Hospital Clínico San Carlos, director de esta Tesis, por transmitirme no sólo el interés por la Pediatría, sino también su espíritu de trabajo y rectitud científica. De él aprendí la meticulosidad del trabajo bien hecho, sin regatear esfuerzos. Sus valiosos consejos, su apoyo, su dedicación y paciencia han permitido la finalización de este estudio.

Al Profesor Carlos Lozano Tonkin, Jefe de la Unidad de Osteopatías Metabólicas del Departamento de Medicina Interna del Hospital Clínico San Carlos, por facilitarme la utilización del densitómetro y animarme a llevar a cabo esta investigación.

A la Dra. Gloria Bueno Lozano, médico adjunto del Departamento de Pediatría y responsable de la unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Clínico San Carlos, siempre dispuesta a apoyar y estimular mis iniciativas así como a brindarme su asesoramiento cuantas veces lo solicité. Muchas cosas podría agradecerle, pero me gustaría destacar sobre todo un aspecto personal, y es su sincera amistad.

A la Dra. Cristina Hernández Pérez, médico adjunto del Departamento de Medicina Preventiva y responsable de la Unidad de Investigación Clínico-Epidemiológica del Hospital Clínico San Carlos, por ayudarme a efectuar el análisis estadístico y a corregir posibles errores en la interpretación de los resultados.

A M^a Angeles Pérez Espinar, enfermera del Hospital Clínico San Carlos, por instruirme en la técnica de realización de densitometrías en las diferentes localizaciones y por su constante disponibilidad para resolver los problemas que se plantearon durante la ejecución de las mismas.

A la Dra. M^a Isabel Armada Maresca, con quien he compartido tantas horas durante la residencia, por su inestimable amistad y consantes muestras de apoyo.

A todos mis compañeros del Departamento de Pediatría del Hospital Clínico San Carlos, por sus enseñanzas profesionales y humanas.

A Jesús Lambás Pérez, por su amistad y su desinteresada colaboración para ayudarme a solucionar mis frecuentes dudas informáticas.

A mis padres y hermana, por su incondicional apoyo y cariño, no siempre bien correspondidos.

A todos los niños que han configurado el estudio, así como a sus padres. Sin su participación no se hubiera podido llevar a cabo este estudio.

INDICE

	<i><u>Página</u></i>
I. INTRODUCCION	1
1. ARQUITECTURA DEL HUESO	1
1.1. Organización macroscópica	1
1.2. Estructura microscópica	3
1.2.1. Células óseas	3
1.2.2. Matriz ósea orgánica	4
1.2.3. Matriz ósea inorgánica	4
1.3. Disposición de los diferentes elementos.	5
2. FORMACION DEL HUESO	5
2.1. Modelado y remodelado óseo	5
2.2. Crecimiento de los huesos	6
2.3. Mineralización de la matriz	7
3. FACTORES HUMORALES QUE INTERVIENEN EN EL CRECIMIENTO Y MINERALIZACION OSEA	7
3.1. Hormonas reguladoras de calcio	7
3.1.1. Vitamina D	7
3.1.2. Hormona paratiroidea	8
3.1.3. Calcitonina	8
3.2. Hormonas sistémicas	8
3.2.1. Hormonas tiroideas	8
3.2.2. Cortisol y glucocorticoides	8
3.2.3. Esteroides gonadales	8
3.2.4. Insulina	8
3.2.5. Hormona de crecimiento	8
3.3. Factores de crecimiento	9
3.3.1. IGF-I e IGF-II	9
3.3.2. TGF- β	9
3.4. Otros factores locales	9
3.4.1. Prostaglandina E ₂	9
3.4.2. BMP-2	9
3.4.3. Citoquinas	9
3.5. Iones	9
3.5.1. Calcio	9
3.5.2. Fósforo	9
3.5.3. Magnesio	10

4. METODOLOGIA DIAGNOSTICA DEL METABOLISMO OSEO	10
4.1. Técnicas de imagen	11
4.1.1. Densitometria isotópica simple	12
4.1.2. Densitometria isotópica dual	12
4.1.3. Tomografía computadorizada cuantitativa central	13
4.1.4. Absorciometría radiográfica de doble energía	13
4.1.5. Absorciometría radiográfica simple	14
4.1.6. Ultrasonografía	15
4.2. Marcadores bioquímicos del metabolismo óseo	16
4.2.1. Marcadores de formación ósea	17
4.2.2. Marcadores de destrucción ósea	18
5. CONCEPTO DE OSTEOPENIA Y OSTEOPOROSIS	19
6. INTERES DE LA DENSITOMETRIA EN LA EDAD PEDIATRICA	20
7. FACTORES REGULADORES DE LA MINERALIZACION DEL ESQUELETO DURANTE LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA	24
7.1. Capital y pico de masa ósea	24
7.2. Factores determinantes de masa ósea	25
7.2.1. Herencia	25
7.2.2. Nutrición	27
7.2.3. Hormonas y factores locales de crecimiento	30
7.2.4. Factor mecánico	31
7.2.5. Hábitos tóxicos y estilos de vida	31
8. PATOLOGIA DE LA MINERALIZACION OSEA EN PEDIATRIA	32
8.1. Trastornos nutricionales	33
8.2. Alteraciones de la vitamina D	34
8.3. Fármacos y agentes inhibidores de la mineralización	36
8.4. Trastornos endocrinológicos	37
8.5. Defectos del colágeno, metabolismo y cromosomopatías.....	39
9. DIABETES Y HUESO	39
9.1. Prevalencia y relevancia clínica	40
9.2. Hormonas calciotropas y marcadores de turnover óseo	41
9.3. Factores que influyen en el desarrollo de la osteopenia	42
9.4. Mecanismos patogénicos	43
9.5. Estudios en modelos animales	43
9.6. Perspectivas clínicas	45
II. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO	46

III. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	48
IV. PACIENTES, MATERIAL Y METODOS	49
1. PACIENTES	49
1.1. Grupo control	49
1.2. Grupo diabético	49
2. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS	49
2.1. Datos personales	50
2.2. Factores que pueden modificar la mineralización ósea	51
2.3. Datos antropométricos	53
2.4. Maduración sexual	55
2.5. Datos relacionados con la diabetes	56
3. MATERIAL TECNICO	58
4. ANALISIS ESTADISTICO	66
V. RESULTADOS	68
1. CARACTERISTICAS DE LA POBLACION ESTUDIADA	68
1.1. Voluntarios sanos	68
1.2. Pacientes diabéticos	71
1.3. Comparación de las poblaciones sana y diabética	74
2. ESTUDIO DE MINERALIZACION	85
2.1. Densidad mineral ósea en voluntarios sanos	85
2.1.1. Columna Lumbar	86
2.1.2. Antebrazo	94
2.2. Densidad mineral ósea en pacientes diabéticos	114
2.2.1. Columna lumbar y antebrazo	114
2.2.2. Relación con el tiempo de evolución, forma de comienzo de la enfermedad y parámetros de control metabólico	116
2.2.3. Incremento y pico de masa ósea	120
2.3. Comparación del grupo diabético con la población sana	122
2.3.1. Diferencias de mineralización	122
2.3.2. Estudio de diabéticos osteopénicos	145

VI. DISCUSION	150
1. DENSIDAD MINERAL OSEA EN VOLUNTARIOS SANOS	153
1.1. Correlación de la DMO con variables antropométricas	153
1.2. Importancia de la pubertad	154
1.3. Contribución de la ingesta de calcio y de la actividad física en la adquisición de masa ósea	156
1.4. Importancia del incremento de masa ósea durante el pico puberal	158
2. DENSIDAD MINERAL OSEA EN PACIENTES DIABETICOS	159
2.1. DMO de pacientes diabéticos en relación a variables antropométricas	161
2.2. DMO de diabéticos comparada con la del grupo control	161
2.3. Contribución de la ingesta de calcio y de la actividad física	165
2.4. Relación de la DMO con el tiempo de evolución de la diabetes	166
2.5. Relación de la DMO con parámetros de control metabólico	169
2.6. Características diferenciales entre pacientes diabéticos osteopénicos y no osteopénicos	172
VII. CONCLUSIONES	176
VIII. BIBLIOGRAFIA	180

ABREVIATURAS UTILIZADAS

BMP-2: Bone morphogenetic protein-2.

BUA: (Broadband ultrasound attenuation) Atenuación del ultrasonido de amplia banda.

CMO: Contenido mineral óseo.

CV: coeficiente de variación.

DE: desviación estándar.

DeoxiPyr: Deoxipiridinolina.

DMO: Densidad mineral ósea.

DPA: (Dual photon absorptiometry) Densitometría fotónica dual.

DXA: Absorciometría o densitometría radiográfica de doble energía.

F: F de Snedecor.

GH: Hormona de crecimiento.

HbA_{1c}: Hemoglobina glicosilada.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

ICTP: Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I.

IGF: Insulin Growth Factor. Factores de crecimiento similares a la insulina.

IMC: Índice de masa corporal.

INTP: Telopéptido aminoterminal del colágeno tipo I.

L1-L4: Columna lumbar L1 a L4.

n: Tamaño de la muestra.

p: Significación estadística.

PICP: Propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I.

PNIP: Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I.

PTH: Hormona paratiroidea.

Pyr: Piridinolina.

r: Coeficiente de correlación de Pearson.

RCMID: Región medio distal del antebrazo.

RCUD: Región ultradistal del antebrazo.

RCtotal: Región del antebrazo.

RC1/3: Tercio distal del antebrazo.

RDA: (Recommended dietary allowances) Raciones dietarias recomendadas.

SOS: (Speed of sound) Velocidad del sonido.

SPA: (Single photon absorptiometry) Densitometría isotópica simple.

SXA: Absorciometría o densitometría radiográfica simple por rayos X.

t: t de Student.

TCC: Tomografía computerizada cuantitativa.

TGF- β : Transforming Growth Factor-beta.

TRAP: Fosfatasa ácida resistente al tartrato.

T₄: Tiroxina.

TSH: Hormona tireotropa.

VC: Velocidad de crecimiento.

I. INTRODUCCION

I. INTRODUCCION

1. ARQUITECTURA DEL HUESO:

El tejido óseo se compone de un 40% de material orgánico y de un 60% de minerales. Los componentes extracelulares están calcificados, lo que permite que sea un tejido adecuado para su **función mecánica** de soporte y protección.

Además, el tejido óseo desempeña una **función metabólica** al servir como depósito de elementos inorgánicos (contiene el 99% del calcio, el 85% del fósforo y el 66% del magnesio corporal total) y participar de forma directa en la homeostasis del calcio plasmático y en la formación de los elementos precursores de las células sanguíneas al albergar en su interior a la médula ósea.

El desempeño de estas funciones requiere una adecuada interacción entre las células del hueso en el proceso de neoformación y mineralización de su matriz, que está sometida a un constante remodelado ^{1,2}.

1.1. ORGANIZACION MACROSCOPICA:

Estructuralmente se pueden distinguir en el esqueleto dos componentes³:

- el **hueso cortical o compacto**, que representa el 80% de la masa ósea total y se localiza principalmente en la diáfisis de los huesos largos (esqueleto apendicular).
- el **hueso trabecular o esponjoso**, que constituye el 20% restante y predomina en cuerpos vertebrales, huesos planos y extremos de los huesos largos (esqueleto axial).

El hueso trabecular presenta una porosidad y una superficie endóstica cuatro veces mayor que el hueso cortical. Dada su mayor vascularización y su proximidad a la médula ósea, resulta más susceptible a los cambios que el componente cortical, estimándose que es diez veces más activo metabólicamente que este último. De ahí, que las variaciones en la cantidad de hueso trabecular constituyan el indicador más

precoz y sensible de los cambios óseos metabólicos¹, razón por la cual los estudios de masa ósea se suelen centrar en huesos ricos en componente trabecular, como son los cuerpos vertebrales.

En los huesos largos se pueden distinguir los siguientes segmentos:

- **Epífisis:** extremos proximal y distal de los huesos, donde se localiza la mayor proporción de hueso trabecular de los huesos largos.
- **Fisis** o disco de crecimiento: estructura cartilaginosa en la que se lleva acabo el proceso de la condrogénesis.
- **Metáfisis:** región intermedia entre la epífisis y la diáfisis.
- **Diáfisis:** parte central del hueso, formada por un cilindro de hueso cortical.

Durante el crecimiento las epífisis se originan a partir de centros de osificación independientes, separados de la diáfisis por unas columnas de hueso esponjoso de la región intermedia o metáfisis. El cartílago epifisario y el hueso esponjoso próximo a la metáfisis constituyen una zona de crecimiento en la que tiene lugar todo el crecimiento en longitud del hueso.

Para dejar de crecer el hueso es necesaria la desaparición del cartílago de crecimiento o fisis, con pérdida progresiva de los condrocitos, invasión vascular de la metáfisis, ésta alcanza la epífisis y el cartílago se cierra.

La proporción de componente trabecular y cortical varía según el hueso y la zona del mismo analizada (Tabla I).

Tabla I. Proporción aproximada de hueso trabecular y cortical en columna lumbar y antebrazo.

Hueso	Localización	% Cortical	% Trabecular
Antebrazo	Diáfisis	> 90	< 10
	Epífisis distal	75	25
Columna	Lumbar	45	55

La delgada capa de hueso compacto de las superficies articulares de los huesos largos se revisten de una capa de cartílago hialino llamado **cartilago articular**.

Prácticamente todos los huesos están recubiertos por el **periostio**, que durante el crecimiento, presenta una capa interna de células formadoras de hueso y una capa externa, que es de tejido conjuntivo denso y relativamente acelular, con vasos sanguíneos. La cavidad medular de la diáfisis y las cavidades del hueso esponjoso están revestidas por el **endostio**, en contacto íntimo con la cavidad medular.

1.2. ESTRUCTURA MICROSCOPICA:

El tejido óseo está formado por células y matriz extracelular, siendo ésta última la más abundante, constituida por un componente orgánico y otro inorgánico, que suponen cada uno de ellos un 50% aproximadamente del peso en seco de la matriz⁴.

1.2.1. Células óseas:

Son las responsables de mantener la calcemia. Se distinguen cuatro tipos. Los tres primeros derivan de células osteogénicas mesenquimales y se consideran como estadios funcionales de un mismo tipo celular:

- Células osteoprogenitoras: activas durante el crecimiento o en la curación de las fracturas en la vida adulta. Se multiplican y se transforman en osteoblastos.
- Osteoblastos: sintetizan y mineralizan la matriz ósea. La principal proteína que sintetizan es el colágeno tipo I. Dan una reacción histoquímica positiva para la fosfatasa alcalina. Poseen receptores para la PTH y estrógenos. Cuando se rodean de matriz calcificada se transforman en osteocitos.
- Osteocitos: son las células principales del hueso formado. Residen en lagunas situadas en el interior de la sustancia intersticial calcificada conectadas unas con otras a través de uniones de baja resistencia eléctrica que permiten el flujo de iones.
- Osteoclastos: células multinucleadas que derivan de las células hematopoyéticas de la médula ósea. Se sitúan en las zonas de reabsorción activa de hueso. Presentan vacuolas que dan una reacción histoquímica positiva para la fosfatasa

ácida tartrato resistente. A través de la acción de la PTH se forman cavidades de reabsorción ósea, se libera calcio y fósforo y aumentan los niveles de hidroxiprolina y piridinolinas procedentes de la degradación del colágeno.

1.2.2. Matriz ósea orgánica:

Está formada por fibras colágenas, las cuales al final del crecimiento suponen un 95% de la matriz, junto a proteínas no colágenas ⁵.

- Colágeno:

Formada por tres cadenas polipeptídicas enrolladas en espiral (tropocolágeno). La combinación entre sí de estas cadenas da lugar a diferentes tipos de colágeno, siendo el específico del hueso el tipo I (dos cadenas alfa-1 y una cadena alfa-2). La estabilización de estas moléculas se realiza a través de uniones covalentes (cross-links) de hidroxilisina, lisina, piridinolina y deoxipiridinolina. Las fibras colágenas maduras actúan como centros de nucleación en el depósito de las sales de calcio y fosfato.

- Proteínas no colágenas:

- * *Osteocalcina*: proteína no colágena más abundante. Sintetizada por el osteoblasto, regulada por la vitamina $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y la vitamina K.
- * *Osteonectina*: glicoproteína aislada en el tejido óseo mineralizado con gran afinidad por la hidroxiapatita.
- * *Osteopontina*: glicofosfoproteína sintetizada por los osteoblastos y regulada por la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Participa en el reclutamiento de los osteoclastos en las superficies de reabsorción ósea.

1.2.3. Matriz ósea inorgánica:

Está constituida por depósitos de fosfato cálcico amorfo que posteriormente se reordena para formar cristales de hidroxiapatita, de forma elongada y hexagonal que se conforma a la orientación de las fibras de colágeno.

Los cristales de hidroxiapatita presentan impurezas en su interior que facilitan el intercambio entre el calcio y el fósforo circulantes, favoreciendo el remodelado y maduración del hueso ³.

1.3. DISPOSICION DE LOS DIFERENTES ELEMENTOS:

El **hueso cortical o compacto** está formado por finas laminillas de sustancia intersticial mineralizada (matriz ósea) entre las que se sitúan osteocitos. Las láminas se disponen de forma concéntrica en torno a un canal vascular para formar los sistemas haversianos u osteonas, que contienen vasos sanguíneos rodeados de una capa de tejido conjuntivo laxo. Estas estructuras se comunican entre sí, con la superficie y con la cavidad medular por medio de los canales transversales de Volkman.

El **hueso esponjoso o trabecular** está formado por finas laminillas que no contienen vasos y que no forman estructuras similares a sistemas haversianos. Las células se nutren por difusión pasiva desde la superficie endóstica.

2. FORMACION DEL HUESO

El proceso de crecimiento y desarrollo esquelético es la resultante de la transformación de una maqueta cartilaginosa en el esqueleto definitivo. Este proceso de calcificación progresiva es complejo ^{4,5}.

2.1. MODELADO Y REMODELADO OSEO:

El término de **modelado** describe el proceso de crecimiento óseo en longitud y anchura que precede al cierre de la placa epifisaria y está determinado genéticamente. Una vez completada esta fase, el hueso sigue renovándose continuamente.

El término **remodelado** describe el proceso de formación-reabsorción ósea que afecta tanto al hueso trabecular como al compacto y está bajo la regulación de hormonas sistémicas y factores de crecimiento locales. Se trata de una actividad imprescindible para mantener una estructura ósea que asegure una competencia biomecánica del hueso y prevenir las lesiones por fatiga.

2.2. CRECIMIENTO DE LOS HUESOS:

En los **huesos membranosos o planos** el crecimiento está asegurado por la proliferación del tejido conjuntivo de las suturas. La base del cráneo sigue una forma de osificación endondral. Las **vértebras** crecen a partir de sus núcleos centrales y las costillas a través de sus cartílagos de crecimiento.

El crecimiento en longitud de los **huesos largos** se lleva a cabo a partir de los condrocitos del **cartílago de crecimiento** mediante la llamada **osificación endondral**, que consta de tres procesos: proliferación celular, diferenciación celular y síntesis de la matriz extracelular del cartílago y, por último, degeneración y lisis celular con transformación en tejido óseo.

Las células más inmaduras son las más alejadas del tejido óseo y su función es la de multiplicarse, de forma que a medida que progresa su ciclo vital, se diferencian y agrupan en columnas sintetizando la matriz extracelular propia del cartílago. Histológicamente se distinguen cuatro zonas:

- **Zona de reserva:** existen condrocitos con abundante matriz.
- **Zona de proliferación:** los condrocitos se multiplican activamente y se disponen formando columnas entre las que se sitúa la matriz.
- **Zona de maduración:** no existe multiplicación celular. Los condrocitos son más voluminosos y sintetizan activamente matriz extracelular.
- **Zona de hipertrofia y degeneración:** los condrocitos degeneran y se lisan. Son invadidos por asas capilares y células osteoprogenitoras procedentes de los espacios medulares de las diáfisis.

El crecimiento en anchura y el modelamiento de los huesos largos tienen lugar a expensas de las zonas epifisarias y metafisarias, es debido a una reabsorción del endostio y un depósito de hueso membranoso debajo del periostio.

La **metáfisis** es la zona de transición en la que el cartílago está siendo sustituido por el hueso. Con el progreso del periodo de crecimiento se enlentece la proliferación

de los condrocitos y al final cesa. La sustitución continua de cartílago por hueso termina por eliminar la placa epifiseal y supone la finalización del crecimiento en longitud del hueso.

2.3. MINERALIZACION DE LA MATRIZ:

La mineralización de la matriz es un proceso continuo que se inicia en la vida fetal y se prolonga durante la infancia y adolescencia, estabilizándose sobre los 20-25 años ^{4,6}. Aposición y resorción ósea son los dos mecanismos que condicionan la cantidad de mineral depositado en la matriz ósea.

Para una mineralización adecuada del tejido óseo es preciso un producto calcio-fósforo normal en el líquido extracelular y una actividad normal de la fosfatasa alcalina osteoblástica. Diversos factores hormonales y de secreción local intervienen en la mineralización ósea, pero se cree que actúan a través de la regulación de las concentraciones séricas de calcio y fósforo.

3. FACTORES HUMORALES QUE INTERVIENEN EN EL CRECIMIENTO Y MINERALIZACION OSEA

Las células del hueso y del cartílago de crecimiento constituyen una diana para la acción de múltiples hormonas y ciertos factores locales de crecimiento ^{7,8}.

3.1. HORMONAS REGULADORAS DE CALCIO:

3.1.1. Vitamina D: La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es la hormona responsable del balance positivo de calcio durante la infancia y adolescencia. Posee receptores intracelulares además de en los órganos diana clásicos: intestino, hueso, riñón y paratiroides. A nivel gastrointestinal favorece la absorción equilibrada de calcio y de fósforo. Facilita la aposición de calcio en el hueso y la mineralización del cartílago de crecimiento y del propio hueso. Puede modular la reabsorción tubular de calcio y fósforo directa o indirectamente a través de su acción sobre la PTH.

3.1.2. Hormona paratiroidea (PTH): Es la hormona más importante encargada de la normocalcemia a expensas de la movilización de calcio óseo. Tiene un efecto doble, estimulando la función osteoblástica y la osteoclástica. Además, estimula la 1α -hidroxilasa renal, formando $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, que tiene efectos directos sobre el reclutamiento de osteoclastos y estimula la absorción intestinal de calcio.

3.1.3. Calcitonina: Inhibe la función de los osteoclastos, y por tanto, la reabsorción ósea.

3.2. HORMONAS SISTEMICAS:

3.2.1. Hormonas tiroideas: En el cartílago de crecimiento estimulan la mineralización de la matriz y en el hueso, la neoformación y reabsorción ósea. Dosis suprafisiológicas inducen reabsorción ósea.

3.2.2. Cortisol y glucocorticoides: niveles fisiológicos permiten un adecuado crecimiento y mineralización ósea. Niveles suprafisiológicos retrasan el crecimiento y producen una osteopenia generalizada por inhibir la formación de hueso.

3.2.3. Esteroides gonadales: promueven la osificación endondral del cartílago y estimulan las acciones metabólicas de los osteoblastos, favoreciendo el crecimiento lineal del organismo y la mineralización del esqueleto durante el desarrollo puberal.

3.2.4. Insulina: hormona anabolizante que estimula la síntesis de colágeno por los osteoblastos. Participa en la regulación del crecimiento fetal y postnatal, así como en la regulación del transporte de calcio y en el metabolismo de la vitamina D. En el hueso fetal aumenta la aposición de aminoácidos y la síntesis de RNA en las células óseas. Estas respuestas pueden ser mediadas por receptores para los IGF⁹.

3.2.5. Hormona de crecimiento: estimula la proliferación y diferenciación celular. Los condrocitos y los osteoblastos poseen receptores para la GH.

3.3. FACTORES DE CRECIMIENTO:

3.3.1. Factores de crecimiento similares a la insulina: IGF-I e IGF-II: estimulan la proliferación y diferenciación de los condrocitos y osteoblastos. Estimulan el crecimiento del esqueleto y son imprescindibles para la adquisición y mantenimiento de la masa ósea ¹⁰.

3.3.2. TGF- β (Transforming Growth Factor- beta): es sintetizado por condrocitos y osteoblastos. Estimula la proliferación osteoblástica y favorece la aposición ósea. Parece inhibir la diferenciación y maduración de los precursores de los osteoclastos.

3.4. OTROS FACTORES LOCALES:

3.4.1. Prostaglandina E₂: estimula la formación y la reabsorción ósea. Promueve la síntesis de colágeno, pero a dosis elevadas la inhibe.

3.4.2. BMP-2 (Bone Morphogenetic Protein-2): favorece la expresión de genes relacionados con la diferenciación de las células óseas.

3.4.3. Citoquinas: son factores de crecimiento sintetizados por las células de la médula ósea. La Interleuquina-1 promueve la reabsorción ósea. Las interleuquinas 6 y 11 favorecen el desarrollo de los osteoclastos.

3.5. IONES:

3.5.1. Calcio: puede afectar la formación ósea al controlar la secreción de las hormonas que se regulan por el nivel de calcemia. Cuando la concentración de calcio sérica disminuye, la PTH estimula la movilización de calcio del mineral óseo, la reabsorción tubular renal de calcio y la síntesis de 1,25(OH)₂D₃.

3.5.2. Fósforo: existe una estrecha correlación entre el crecimiento esquelético y la concentración de fósforo durante el crecimiento. In vitro estimula la síntesis y mineralización de la matriz ósea.

3.5.3. Magnesio: es necesario para la secreción de PTH, por lo que su déficit condiciona una mineralización deficiente. Su exceso inhibe la normal formación de hidroxiapatita cálcica.

4. METODOLOGIA DIAGNOSTICA DEL METABOLISMO OSEO

Además de la anamnesis, la exploración física, examen radiológico y estudios complementarios en relación al metabolismo óseo, no cabe duda que para el estudio de la mineralización ha supuesto un avance la valoración de la masa ósea (tabla II)

Tabla II. Metodología de la valoración del metabolismo óseo

<p>A. Técnicas de imagen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Radiología ósea y radiogrametría - Gammagrafía ósea - Densitometría gammagráfica: Absorciometría fotónica simple (SPA) o dual (DPA) - Densitometría ósea radiológica: Tomografía computerizada cuantitativa (TCC), Densitometría de simple o de doble energía (SXA, DXA) - Ultrasonidos <p>B. Marcadores bioquímicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Calcio, fósforo, magnesio - Formación ósea: Fosfatasa alcalina, Osteocalcina, Propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I - Reabsorción ósea: Fosfatasa ácida tartrato resistente, Calciuria, índice Calcio urinario/Creatinina urinaria, Hidroxiprolina en orina, Piridinolina urinaria. <p>C. Histomorfometría ósea.</p>
--

La evaluación histológica de biopsias óseas están actualmente limitadas a estudios de investigación. Hoy día se dispone de técnicas de imagen no invasivas para cuantificar la densidad ósea por unidad de superficie con un error de precisión lo suficientemente bajo como para detectar las pequeñas pérdidas de hueso dentro de un periodo razonable de tiempo, son las que se conocen como densitometría ósea en sus diversas versiones ^{11, 12}.

4.1 TECNICAS DE IMAGEN:

La **radiología convencional** da un valor muy limitado en este campo (índices de Shing y de deformidad vertebral), estimándose que debe perderse más de un 30% de la masa ósea para que ésta sea reconocible radiográficamente ¹². Además, la radiología no es cuantitativa y depende de la subjetividad de quien realiza la lectura ¹³. Sin embargo, puede proporcionar signos de la posible causa de la osteoporosis ¹⁴.

La **radiogrametría** es una técnica que mide el grosor de la cortical de los huesos tubulares para calcular a partir de éste el volumen óseo. La medición se efectúa en una radiografía convencional de la mano. No refleja el contenido mineral óseo absoluto y sólo se puede emplear en tejido óseo apendicular.

Las técnicas de **densitometría** se basan en la absorción o atenuación de radiaciones ionizantes u ondas por el hueso, de modo que la cuantía de la reducción de las radiaciones u ondas se relaciona directamente con la cantidad de tejido óseo. Así, a mayor contenido de hueso, mayor es la capacidad de absorción de la radiación ionizante, detectándose menor radiación en un sistema de detección próximo ^{11, 15}. Esta propiedad puede ser utilizada para establecer el riesgo de fractura y para evaluar el efecto del tratamiento en la osteoporosis establecida.

Existen actualmente tres tipos de densitometría o absorciometría dependiendo de la fuente de energía utilizada para su realización:

- **Isótopo radiactivo:** Absorciometría isotópica. Dependiendo de que emita radiaciones fotónicas de una o dos energías, va a ser conocida como absorciometría simple (SPA) o dual (DPA).

- **Rayos X:** Tomografía computarizada cuantitativa (TCC), absorciometría radiográfica de simple (SXA) y doble energía (DXA)

- **Ultrasonidos:** ultrasonografía.

Pueden actuar como artefactos la variabilidad de la fuente, la dispersión de la radiación, la composición medular, su contenido graso, las fracturas, la formación de osteofitos, las calcificaciones extraóseas, la intensidad del remodelamiento óseo y la posición del sujeto.

4.1.1.- Densitometría isotópica simple SPA (Single photon absorptiometry):

Desarrollado por Cameron y Sorensen ¹⁶. Utiliza una fuente de I^{125} o Am^{241} que emite un haz monoenergético de fotones de 27 a 35 KeV, y tiene una vida media de 60 días.

Se utiliza en antebrazo y calcáneo y requiere que la composición del tejido blando alrededor del hueso sea prácticamente constante, para lo que se recurre a sumergir el talón en un baño de agua o a colocar un manguito a nivel del territorio a explorar en la muñeca. Del calcáneo se obtiene buena información sobre la cantidad de hueso trabecular existente, dado que su composición es 5-20% cortical y 80-95% trabecular. Sin embargo en el radio depende del nivel al que se realice el estudio ¹⁷.

Su precisión oscila entre un 2 y 3%. En la región ultradistal del radio, que tiene una proporción de hueso trabecular semejante a la vertebral ^{18, 19} su precisión in vivo oscila entre 1 y 3%.

4.1.2.- Densitometría fotónica dual DPA (Dual photon absorptiometry):

Emplea radiación de doble energía (44 KeV y 100 KeV) emitida por Gd^{153} , lo que elimina la interferencia causada por los tejidos blandos.

Analiza columna lumbar, porción proximal de fémur y la totalidad del esqueleto, pero no permite diferenciar entre hueso cortical y trabecular.

La ventaja sobre la SPA se basa en que proporciona mayor información con un alto grado de exactitud y precisión (3-4%) y baja tasa de irradiación (5-15 mRem).

La duración de la exploración (30-40 minutos) y la necesidad de reponer la fuente (vida media 242 días) que supone un elevado coste han condicionado su sustitución por la densitometría radiográfica de doble energía (DXA) ²⁰.

4.1.3.- Tomografía computadorizada cuantitativa central (TCC):

Es aplicable con energía simple o dual. Se basa en la absorción de la radiación por finas secciones axiales del hueso. La grasa medular y la sustancia osteoide reducen los valores en la forma monoenergética. Este hecho se evita con la dual, pero pierde en precisión e incrementa la exposición a las radiaciones ^{21, 22}.

Es la única técnica que permite cuantificar de forma aislada el hueso puramente trabecular en los cuerpos vertebrales. Facilita la separación espacial entre compacta y esponjosa, facilitando la medición del tejido calcificado por unidad de volumen ²³. La exactitud de las mediciones se ve afectada por la presencia de grasa en la médula ósea.

Alcanza una exactitud del 5 al 8% y posee un alto valor predictivo del riesgo de fractura vertebral. En conjunto el método es considerado de fiabilidad relativa, expone a una alta tasa de radiaciones (250-1000 mRem) y tiene un coste superior a cualquiera de los otros.

4.1.4.- Absorciometría o densitometría radiográfica de doble energía DXA (Dual energy X-ray absorptiometry):

La fuente de energía es un tubo de rayos X que lanza un flujo de fotones 50 a 1000 veces superior al obtenido con la fuente de Gadolinio de la DPA abreviando el tiempo de exploración, y pasa por un colimador de pequeño diámetro, produciendo una imagen nítida, de mejor resolución (< 1mm) ²⁴.

El principio de la técnica consiste en una o dos fuentes de rayos X y de uno o dos detectores, que captan la doble energía pulsada alternativa o simultáneamente con voltajes de 40 a 110 KeV y potencia de 70 a 140 KVp.

Se puede realizar en columna lumbar, extremidad superior del fémur, antebrazo o cuerpo entero ^{25 - 29}.

La dosis de radiación del paciente es la mitad que con la DPA (2-5 mRem), siendo necesario practicar 22 veces este tipo de exploración para igualar la dosis

recibida al efectuar una radiografía anteroposterior de tórax convencional^{13, 30, 31}. La dosis máxima a la que somete la exploración se da en piel y representa el 0.02% del límite anual establecido.

Con objeto de controlar las posibles alteraciones dependientes de la máquina y los errores sistemáticos es aconsejable realizar un control de calidad periódico³².

Para eliminar errores relacionados con la inestabilidad de la fuente y el endurecimiento de los rayos, la casa Hologic ha desarrollado un sistema de referencia interna automático, consistente en un disco rotatorio que contiene hueso y un equivalente a tejidos blandos de densidad conocida. El disco rota ante la abertura del tubo de rayos X de forma que para cada destello se efectúa una exposición separada a través del hueso y los tejidos blandos. Las casas Lunar y Norland han proporcionado otras soluciones igualmente efectivas³³.

Su reproductibilidad es elevada (99%) y su error de precisión no llega al 1%, no habiendo diferencias notables entre los resultados obtenidos con los distintos aparatos (Lunar, Norland, Hologic), siendo todos ellos comparables en términos de precisión y exactitud^{33 - 35}.

La duración de la exploración oscila entre 5 y 7 minutos. La sensibilidad en columna lumbar anteroposterior, al incluir apófisis espinosas y articulaciones intervertebrales, es algo inferior a la que ofrece la TCC^{26, 36 - 38}.

El parámetro utilizado para valorar la masa ósea es la densidad mineral ósea (DMO), por ser el más reproducible. Se expresa en g/cm^2 , que resulta de dividir el contenido mineral óseo (CMO) por la superficie de la región de interés. Si se combinan las proyecciones anteroposterior y lateral se puede expresar en g/cm^3 , pero dicha corrección no es relevante en la práctica.

4.1.5.- Absorciometría radiográfica simple por rayos X (SXA):

El método consiste en la realización de dos radiografías standard de la mano no dominante con 50 KV por segundo y 60 KV por 0,5 segundos, ambas a 300 mA. En la imagen se incluye una escala de aluminio. Un microdensitómetro analiza la radiografía

con un rayo de luz que computariza la densidad óptica. El resultado es emitido en unidades arbitrarias ^{24, 39}.

Se trata de una técnica que podría utilizarse para hacer un barrido en medicina primaria o cuando no se disponga de un densitómetro dual, pues posee poca reproducibilidad.

4.1.6.- Ultrasonografía:

Se trata de un método no invasivo y rápido que no utiliza radiaciones ionizantes y suministra información de las propiedades mecánicas del hueso, densidad y elasticidad. Se basa en que la transmisión del sonido por el tejido óseo conduce a alteraciones en dos propiedades acústicas: la velocidad de las ondas y la amplitud ^{13, 40, 41}.

La velocidad del sonido (speed of sound: SOS) al atravesar el hueso refleja la densidad y elasticidad ósea, en tanto que la atenuación del ultrasonido de amplia banda (broadband ultrasound attenuation: BUA) al pasar por el hueso es un indicador de la densidad, estructura y composición del hueso ⁴². Permite la medición en el hueso calcáneo y en las falanges distales de las manos.

Recientemente ha demostrado su capacidad para discriminar entre hueso normodenso u osteoporótico ⁴³, pero tiene poca reproductibilidad y no parece cualificado para efectuar el seguimiento de los tratamientos ⁴⁴.

Si se compara con las modernas técnicas densitométricas se encuentra que la correlación entre BUA y DMO del esqueleto axial es insuficiente para permitir una identificación de grupos de riesgo con baja densidad ósea ^{18, 45 - 47}.

4.2. MARCADORES BIOQUIMICOS DE METABOLISMO OSEO:

La valoración de los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo puede realizarse a través de la determinación de los productos específicos sintetizados por los osteoblastos y osteoclastos, de los componentes de la fase mineral y de la matriz ósea vertidos a la circulación durante los fenómenos de destrucción ósea y por último, a través de la evaluación de los niveles plasmáticos de proteínas de origen extraóseo que se incorporan al hueso dependiendo del grado de remodelado óseo ^{48 - 51}.

El metabolismo óseo se caracteriza por la actividad de dos procesos: el de **formación** y el de **reabsorción o destrucción** ósea que en condiciones normales presentan un equilibrio, variable según la época del desarrollo humano. La masa ósea depende del balance de estas dos actividades ^{52, 53}.

Los marcadores de formación y destrucción ósea están elevados durante la infancia y disminuyen después de la pubertad ⁵⁴. Estos marcadores se elevan también durante la menopausia en las mujeres. La mayor parte presentan variaciones circadianas, en relación con la estación, con el ciclo menstrual o la dieta.

Como marcadores de formación se suelen utilizar proteínas sintetizadas por los osteoblastos o componentes de la matriz orgánica liberados por la actividad de los osteoblastos. Los marcadores de destrucción ósea son productos de los osteoclastos o componentes de la matriz orgánica liberados por la actividad de los osteoclastos ^{49, 53, 55, 56}. En la Tabla III quedan enumerados estos marcadores así como el grado de utilidad de los mismos.

Los marcadores no son capaces de predecir la DMO, por lo que no van a servir como método de selección de los pacientes a los que se va a realizar una densitometría. Su cuantificación representa la actividad funcional del esqueleto, incluyendo hueso cortical y trabecular, y no el grado de afectación cuantitativa de la masa ósea.

Tabla III. Marcadores de formación y destrucción ósea

Formación		Destrucción	
Fosfatasa alcalina total	+	Calcio urinario	+
Fosfatasa alcalina ósea	+++	Hidroxiprolina urinaria	++
Osteocalcina	+++	Pyr / DeoxiPyr urinarias	+++
PICP	++	TRAP	++
PINP	+	ICTP	++
		INTP	++

PICP: Propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I. PINP: Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I. TRAP: Fosfatasa ácida tartrato resistente. Pyr / DeoxiPyr: Piridinolina y Deoxipiridinolina urinarias. ICTP: Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I. INTP: Telopéptido aminoterminal del colágeno tipo I.

Ninguna enfermedad metabólica ósea se caracteriza por una alteración específica de los marcadores óseos, sin embargo pueden ser utilizados como marcadores en grupos de riesgo ⁵⁷.

La predicción de masa ósea o el diagnóstico de enfermedades metabólicas óseas basadas únicamente en marcadores óseos puede inducir a error ⁵³. Estos marcadores son pruebas complementarias útiles en la valoración de la osteoporosis, sin embargo, el diagnóstico de osteoporosis no debe basarse en los datos que proporcionan ya que sólo estiman la situación puntual del turnover óseo ⁵¹.

4.2.1. Marcadores de formación ósea:

FOSFATASA ALCALINA: Sigue siendo el marcador más utilizado. Tiene tres isoenzimas codificadas por diferentes genes: hepática, ósea y renal. La intestinal y la placentaria se encuentran en menores concentraciones. El nivel de la isoenzima ósea varía con ritmo circadiano. Indica actividad osteoblástica.

OSTEOCALCINA: Es producida por los osteoblastos y odontoblastos. Es el marcador más específico de la actividad osteoblástica. Su secreción depende directamente del

calcitriol y sigue un ritmo circadiano. Es eliminada por el riñón.

PROPEPTIDOS DEL PROCOLAGENO TIPO I: El colágeno tipo I se sintetiza en forma de precursor, el procolágeno, que contiene extremos carboxi y aminoterminal que pueden ser separados por colagenasas. Los péptidos terminales liberados en la sangre se correlacionan con la tasa de formación ósea. Son metabolizados en el hígado y excretados por el riñón ⁵⁸.

4.2.2. Marcadores de reabsorción o destrucción ósea:

HIDROXIPROLINA: constituye el 13% del contenido en aminoácidos de la molécula de colágeno. La forma libre no es reutilizada en la síntesis del colágeno, se metaboliza en el hígado y sólo el 10-20% es excretada en orina. Para su determinación se precisa una dieta especial 48 horas antes de la recogida de orina.

PIRIDINOLINA Y DEOXIPRIDINOLINA: son los enlaces covalentes que mantienen unidas las moléculas de colágeno. Prácticamente la totalidad de la Piridinolina y de la Deoxipiridinolina urinaria procede del hueso. Son unos buenos marcadores de turnover óseo durante la menopausia. Actualmente son los mejores marcadores de la actividad osteoclástica.

FOSFATASA ACIDA TARTRATO RESISTENTE: tiene varias isoenzimas, que se pueden separar mediante electroforesis. La fracción ósea está producida por los osteoclastos.

TELOPEPTIDOS DEL COLAGENO I: proceden de la liberación de las regiones carboxiterminal y aminoterminal durante la degradación del colágeno tipo I, cuyas cadenas proteicas están unidas entre sí por medio de la estructura piridinolinica. El telopéptido aminoterminal parece tener una sensibilidad superior como marcador de resorción ósea ⁵⁹.

5. CONCEPTO DE OSTEOPOROSIS Y OSTEOPENIA:

La disminución significativa de la masa ósea por unidad de volumen en relación con la que se considera normal para una determinada edad, estadio puberal y sexo, se conoce como **osteopenia**. Puede ser debida a una escasez de matriz ósea sobre la cual depositar mineral óseo a causa de su formación inadecuada o rápida destrucción, o bien a un déficit de apósito de calcio y fósforo en la matriz secundaria a alteraciones de la disponibilidad de minerales o por reabsorción excesiva de los minerales depositados.

El término **osteoporosis** debe reservarse para aquellas situaciones en las que se reduce de forma intensa y severa la masa ósea, llegándose a distorsionar la arquitectura ósea normal ^{60, 61}. Esta situación se acompaña de un aumento de la fragilidad ósea, y como consecuencia, de un aumento de riesgo de fractura ^{62, 63}.

De los diferentes factores que contribuyen al riesgo de fractura, la cantidad de hueso presente es el único factor que puede ser medido con precisión antes de que ocurran las fracturas ⁶⁴. Por esta razón, la osteoporosis es frecuentemente definida en términos de la cantidad de hueso presente en un individuo.

La cifra de DMO como medida de masa ósea obtenida mediante densitometría, debe relacionarse con los valores de normalidad de la población, siendo recomendable que cada centro disponga de sus propios valores de referencia ⁵⁶.

La **masa ósea** es por tanto, el mayor determinante del riesgo de fracturas osteoporóticas que puede ser medido. Aumenta durante la infancia y adolescencia, alcanza su pico en la tercera década de la vida, comenzando a disminuir progresivamente a partir de entonces. El determinante mayor de la masa ósea en la vida adulta es el pico de masa ósea ^{65, 66}, y un aumento del pico de masa ósea disminuirá el riesgo de fracturas osteoporóticas en el futuro ^{67, 68}.

En la población adulta la cantidad total de mineral óseo se ha relacionado con la incidencia de fracturas ⁶⁸, estimándose que una pérdida de contenido mineral óseo superior a una desviación estándar incrementa significativamente el riesgo de fracturas

osteoporóticas, con el consiguiente detrimento en la calidad y esperanza de vida, junto a un elevado coste social ⁶⁹⁻⁷².

Las fracturas de cadera, vértebras y antebrazo no dominante (fractura de Colles) son las manifestaciones clínicas más frecuentes de la osteoporosis ⁷³. La incidencia de fracturas difiere entre distintos países y razas, siendo mayor en blancos y asiáticos que en negros. Son más frecuentes en mujeres y parece existir una mayor incidencia de fracturas en ambiente urbano que en el rural, quizás en relación con la actividad física y los hábitos alimentarios.

La pérdida de masa ósea padecida en la edad adulta es consecuencia de dos causas fundamentalmente: la falta de esteroides sexuales en las mujeres tras la menopausia y una mezcla de condiciones que incluyen una ingesta deficitaria de calcio, déficit de vitamina D y la escasa realización de ejercicio físico ⁷⁴.

Siendo la infancia y adolescencia los periodos de la vida en los cuales se produce la mineralización del esqueleto, son estas edades en las que pueden actuar noxas que interfieran con el proceso normal de mineralización del esqueleto y condicionar un contenido capital mineral óseo disminuído ya al inicio de la edad adulta, con el consiguiente riesgo de desarrollar precozmente fracturas osteoporóticas.

6. INTERES DE LA DENSITOMETRIA EN LA EDAD PEDIATRICA

La presencia de una masa ósea inadecuada puede ser debida a un defectuoso apósito de mineral óseo durante el crecimiento o por una pérdida acelerada. El pico de masa ósea está fundamentalmente bajo control genético, sin embargo, la capacidad de alcanzar dicho potencial depende de varios factores extraesqueléticos, como la ingesta de calcio y cierto grado de estrés mecánico ⁷⁵. Así, aquellos individuos que alcanzan un pico de masa ósea por debajo de la media de la población de referencia pueden ser un grupo de riesgo para el desarrollo de osteoporosis en el futuro ^{22, 44, 67, 76}.

La densitometría ósea tiene cada vez mayor importancia en la predicción de la

osteoporosis. Deberá reservarse para la detección de la población en riesgo en la fase de acreción ósea antes de alcanzar el pico de masa ósea y antes de que las pérdidas de la fase subsiguiente se hayan producido, puesto que en este caso ya no se realizaría prevención, sino tratamiento de la patología establecida.

La cuantificación de la mineralización del esqueleto mediante técnicas no invasivas de densitometría ha permitido el diagnóstico precoz en aquellas poblaciones pediátricas de riesgo ^{18, 20, 77-79}. Para valorar la mineralización en estos procesos patológicos es preciso disponer de parámetros de normalidad para la edad pediátrica ^{80, 81}. Dado que la mineralización esquelética está muy influida por la vitamina D, y ésta a su vez, por la radiación solar recibida por el niño, que puede ser diferente no sólo entre distintos países sino incluso entre las distintas regiones de un mismo país, por lo que resulta adecuado que cada grupo disponga de sus propios controles de normalidad ⁵⁶.

Como cualquier técnica diagnóstica, la densitometría debe ajustarse a unos criterios de optimización técnica:

- **Seguridad**, tanto para el paciente como para el explorador y el entorno.
- **Aceptabilidad** por parte del paciente, buscando el mínimo discomfort posible.
- **Sensibilidad y especificidad** respecto a la patología a diagnosticar
- **Economía**, tanto en términos de tiempo de exploración como en recursos a emplear
- **Precisión** (coeficiente de variación bajo) y **exactitud**.

La absorciometría radiográfica de doble energía de rayos X (DXA) es, de todas las técnicas densitométricas de las que se dispone en la actualidad, la que proporciona una menor dosis de radiación, una mejor resolución, un menor tiempo de exploración y un error de precisión más pequeño ^{11, 31, 82}. Es una de las técnicas no invasivas que mejor valora los cambios de masa ósea en el hueso trabecular ⁸³. La única técnica que la supera en resolución es la TCC, pero ésta expone al individuo a una radiación mucho más elevada.

Desde el punto de vista práctico la DXA posee las máximas ventajas sobre la DPA y la TCC (Tabla IV), ya que es altamente reproducible, posee una menor

radiación, permite acceder al estudio del componente trabecular óseo, de mayor importancia metabólica, es más barata y tarda el menor tiempo en ser realizada. Por todo ello es la técnica idónea en la edad pediátrica ^{21, 69, 84-86}. Así, por sus características de rapidez, seguridad, exactitud y precisión, la DXA ha sido utilizada en el estudio de la osteopenia del niño y de los recién nacidos prematuros ^{30, 87 - 89}.

Tabla IV. Precisión y exactitud, expresados como porcentaje de error, de las diferentes técnicas densitométricas (Modificado de Health Policy Committee y Genant ⁹⁰):

<i>Técnica</i>	<i>Precisión (CV)</i>	<i>Exactitud</i>	<i>Radiación (mRem)</i>	<i>Tiempo (min)</i>	<i>Región anatómica</i>
SPA	3 - 5 %	1 - 4 %	6-18	10	Radio, calcáneo
DPA	1 - 3 %	4 - 6 %	1-10	20-30	Columna lumbar, cadera, cuerpo entero
TCC monoenergética	1 - 3 %	8 - 12 %	100-1000	10	Columna lumbar
TCC bienergético	3 - 5 %	2 - 4 %	100-1000	10	Columna lumbar
DXA	1 - 3 %	1 - 3 %	< 5	4-8	C. lumbar (PA, Lat), cadera, antebrazo, cuerpo entero

CV: coeficiente de variación

La mayor ventaja sobre la SPA se centra en su capacidad para estudiar el hueso trabecular, metabólicamente más activo, como es la vértebra lumbar ⁹¹. Además, el tiempo de exploración es más corto que con la DPA y más preciso ³⁶. El elevado coste y radiación que suponen la TCC lo hacen impracticable en la edad pediátrica.

En estudios experimentales en ratas, se ha demostrado que la DMO de cuerpo entero medida con DXA tiene una excelente correlación con la cantidad de calcio del esqueleto cuantificado tras el sacrificio del animal ⁹².

La medición de masa ósea mediante DXA en antebrazo suele realizarse en el no dominante, pudiéndose llevar a cabo a diferentes niveles, lo que aporta distinta información dada la diferente proporción de hueso cortical y trabecular ²⁷.

- La región del tercio proximal (PROXIMAL) es una zona de 20 mm de longitud de diámetro uniforme centrada a una distancia igual a un tercio de la longitud del antebrazo medido desde la apófisis estiloides del cúbito y está formado por hueso cortical en un 95%.

- La región próxima a la articulación radiocubital distal (ULTRADISTAL) es una zona de 15 mm de longitud proximal al platillo distal del radio (sin incluirlo), situada en el nivel en que la separación entre cúbito y radio es de 5 mm y el contenido trabecular es de al menos un 75%.

- La región MEDIO-DISTAL se sitúa entre el tercio proximal y la región ultradistal y contiene hueso cortical y trabecular.

La normalidad es un término estadístico que incluye los valores que se agrupan dentro de la media y dos desviaciones estándar de un determinado parámetro obtenido en una población sana ⁹³. Dado que en la densidad mineral ósea los valores realmente importantes son los bajos, pues implican un mayor riesgo de fractura, se debe considerar como "anormal" un valor situado por debajo de la media-1DE de una población sana, normalizada por edad y sexo ⁶⁹.

Atendiendo a la densidad mineral ósea se pueden distinguir tres grupos de población:

- *Normal*: cuando la DMO es superior a 1DE por debajo de la media de la población normal.
- *Osteopénicos*: cuando la DMO se sitúa entre 1 y 2,5 DE por debajo de la media de la población normal.
- *Osteoporóticos*: cuando la DMO está por debajo de las -2,5 DE con respecto a la población normal.

7. FACTORES REGULADORES DE LA MINERALIZACION DEL ESQUELETO DURANTE LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

7.1. CAPITAL Y PICO DE MASA OSEA

La mineralización del esqueleto durante la infancia y adolescencia determinará los niveles de resistencia del hueso frente a la fractura en la vida adulta. El CMO alcanza su nivel máximo en la primera etapa de la vida adulta. Este nivel máximo se denomina **pico de masa ósea**, y servirá de "banco óseo" para el resto de la vida.

La progresión del crecimiento normal de un individuo requiere el depósito de calcio y fósforo en el esqueleto de forma continuada. La mineralización de la matriz se inicia en la vida fetal y se prolonga durante la infancia y adolescencia, estabilizándose sobre los 20-25 años ^{6, 94}. Se estima que el contenido esquelético de calcio pasa de 30 gramos en el recién nacido a 1200 gramos en el adulto, y el de fósforo de 17 a 700 gramos respectivamente ⁹⁵.

La masa ósea se incrementa de forma exponencial con la edad, el peso y la talla. Durante los tres-cuatro primeros años de vida se adquiere aproximadamente el 30% del contenido mineral óseo a nivel de columna lumbar (L2-L4), un 20% hasta el inicio del desarrollo puberal, un 30% durante la pubertad y el 20% restante desde la finalización del crecimiento hasta la edad de 20-25 años ⁹⁶.

En un estudio multicéntrico llevado a cabo sobre 2442 pacientes españoles se determinó que el pico de masa ósea en la mujer permanece estable hasta los 35-40, mientras que en el hombre aunque empieza a disminuir antes, lo hace de forma más lenta que en la mujer ⁹⁷.

Estos hechos ponen de manifiesto la importancia que tiene conseguir una adecuada mineralización del tejido óseo en las dos primeras décadas de la vida de prevenir, atenuar o retardar los fenómenos osteoporóticos de la vida adulta ^{67, 96, 98, 99}, ya que representa, en cierta manera, la máxima reserva para prevenir futuras pérdidas.

La profilaxis es una medida efectiva de tratar la osteoporosis¹⁰⁰. Es por tanto necesario conocer los patrones de mineralización normal del niño y del adolescente para identificar precozmente poblaciones pediátricas de riesgo y desarrollar acciones terapéuticas que posibiliten la adquisición y mantenimiento de una adecuada mineralización durante la infancia y adolescencia, de modo que se pueda prevenir el desarrollo posterior de osteoporosis^{76, 94, 101}.

7.2. FACTORES DETERMINANTES DE MASA OSEA

La formación y desarrollo del tejido esquelético es un proceso continuo y dinámico, que implica la participación de factores genéticos^{50, 76, 102}, raciales¹⁰³, hormonales^{104, 105}, nutricionales^{106 - 108} y mecánicos^{5, 109}.

En ausencia de enfermedad, la dotación final de masa o pico de masa ósea viene determinada genéticamente^{50, 110, 111}. No obstante, la capacidad para alcanzar el propio potencial genético depende de varios factores extraesqueléticos^{5, 75, 104 - 108}. Los agentes más importantes que regulan la mineralización del esqueleto durante la infancia, adolescencia y vida adulta son una alimentación adecuada, hormonas y factores locales de crecimiento así como una adecuada actividad física.

7.2.1. Herencia:

Para identificar de la población pediátrica con riesgo de desarrollar osteoporosis en la vida adulta, sería de gran ayuda definir cuáles son los factores genéticos y ambientales responsables de las variaciones de masa ósea durante el crecimiento del esqueleto^{50, 76, 110, 112}. La densitometría ha permitido estudiar la masa ósea en una misma etnia y demostrar el factor herencia.

Debe considerarse la historia familiar de osteoporosis como factor de riesgo¹¹³. La masa ósea de las hijas de madres osteoporóticas es inferior a la de la población normal no descendientes de osteoporóticas de su misma edad y sexo^{50, 114}.

Los gemelos monozigóticos presentan una masa ósea en las diferentes regiones anatómicas muy similar, superior al parecido de la masa ósea en gemelos dizigóticos de la misma edad, y éstos a su vez, presentan un mayor parecido que el que existe entre sus homólogos en edad y sexo de la población general e independientemente del resto de factores que pueden influir sobre la dotación genética.

El conocimiento del componente genético de la masa ósea ha sido limitado durante años a este tipo de estudios de madres-hijas o gemelos ^{76, 114, 115}. Se ha estimado que cerca de un 80% de la DMO puede ser controlada genéticamente ^{116, 117}. Por tanto, la identificación de los genes que regulen los factores hereditarios ayudaría a comprender algo mejor la patogénesis de la osteoporosis.

Análisis de segregación realizados en familias nucleares rechazan la hipótesis de un control monogénico de la masa ósea y muestran un fuerte componente de múltiples genes para dicho control ^{50, 118}.

Puesto que la vitamina D tiene un marcado papel en la regulación de la homeostasis del calcio actuando sobre genes estructurales y reguladores de las células diana, se comenzó a estudiar los polimorfismos (variantes de los alelos comunes) del gen del receptor de la vitamina D.

En los últimos años se ha generado un gran interés a raíz de varios artículos que sugerían que diferencias alélicas en el gen del receptor de la vitamina D podían condicionar una variabilidad heredada de masa ósea ¹¹⁶.

La identificación de las variantes alélicas del receptor de la vitamina D se realiza mediante la utilización de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y distintas enzimas de restricción. Posteriormente se procede a la cuantificación de la masa ósea con técnicas no invasivas y con gran sensibilidad en diferentes regiones del esqueleto y a determinar si existe o no asociación entre el grado de mineralización ósea y los diferentes genotipos de receptor de vitamina D encontrados ^{112, 118, 119}.

Los mecanismos a través de los cuales los genotipos del receptor de la vitamina D están asociados a la densidad mineral ósea no están todavía establecidos, pero probablemente estén relacionados con las acciones ya conocidas de la vitamina D. Por

ejemplo, algunos genotipos se han asociado a diferentes respuestas al calcitriol o a la regulación de la absorción intestinal de calcio ¹²⁰.

Estos hallazgos pueden proporcionar una herramienta más que identifique a la población pediátrica con riesgo de sufrir osteoporosis en la vida adulta y con ello facilitar la prevención, seguimiento y tratamiento de dicha enfermedad.

Sin embargo, no todos los trabajos realizados confirman esta relación ^{117, 121, 122} y los resultados de los estudios que la apoyan difieren en la magnitud de dicha asociación ^{118, 123-127}. La diferencia de resultados puede ser debida a diferencias en el tamaño muestral, edad, raza y características ambientales de los sujetos que participaron en los estudios ¹²⁸. Además, la asociación de los polimorfismos con los valores óseos varía según la población estudiada.

Los polimorfismos de gen del receptor de la vitamina D representan uno de los factores genéticos que condiciona la DMO, pero se precisan nuevos estudios sobre el mecanismo, la significación clínica y su relación entre otros factores genéticos ^{129, 130}. Así, están siendo objeto de investigación por su posible implicación en el desarrollo de la osteoporosis el gen del colágeno tipo 1 alfa 1, el gen del receptor del estrógeno, el gen de la interleucina-6, el gen del factor de crecimiento transformante beta 1 o el gen de la glucoproteína-2HS alfa ¹¹⁸.

Probablemente la respuesta a estos problemas se encuentre en que la densidad mineral ósea está determinada por múltiples factores tanto genéticos como ambientales y que sea necesario estudiar poblaciones lo suficientemente numerosas y homogéneas para no dar resultados ambiguos.

7.2.2. Nutrición:

La nutrición debe proporcionar los sustratos energéticos, proteínas, calcio, fósforo magnesio, vitamina D, y otros micronutrientes para permitir la adecuada mineralización del hueso. Su déficit conduce a una disminución de la resistencia ósea y una mayor fragilidad del esqueleto ^{108, 110, 131}.

Además la nutrición interacciona con ciertas hormonas, como gonadotropinas y GH en la regulación de los niveles de esteroides gonadales e IGF-I respectivamente¹⁰. Un aporte insuficiente de nutrientes inhibe la secreción de gonadotrofinas, impidiendo o retrasando la aparición del desarrollo puberal, condicionando una menor ganancia estatural y un menor depósito de mineral en el tejido óseo^{4, 56}.

CALCIO:

Probablemente dentro de los factores nutricionales el más claramente identificado con el desarrollo óseo sea el **calcio**. Prácticamente todos los trabajos al respecto suelen comenzar resaltando la importancia del calcio como componente esquelético, ya que el 99% del calcio corporal se encuentra en el esqueleto¹³². Un aporte generoso de calcio durante el crecimiento permite alcanzar un mayor pico de masa ósea^{106-108, 110, 133-137} y potencialmente reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas en la vida adulta.

Durante la infancia y adolescencia se debe mantener un balance positivo de calcio mediante un adecuado aporte de calcio y vitamina D en la dieta que proporcionen el mineral necesario para el modelado y consolidación ósea, y que permita obtener la masa ósea máxima, programada genéticamente, durante los años de crecimiento, cubriendo las necesidades recomendadas a todas las edades^{107, 131, 138-143}.

Los requerimientos de calcio durante la infancia y adolescencia son máximos, ya que en estos periodos el crecimiento esquelético es más rápido^{144, 145}. Varios estudios señalan una correlación entre la ingesta de productos lácteos en la primera infancia y la masa ósea en periodos tardíos de la vida^{131, 140}. Si la ingesta es baja es posible que no se alcance el depósito mineral óptimo determinado genéticamente.

La dieta debe proporcionar la cantidad de calcio suficiente para permitir el depósito de unos 1200 g de calcio que se encuentra en el esqueleto de un adulto manteniendo una calcemia adecuada.

Ingesta recomendada de calcio (mg/d).	
Conferencia Consenso NIH ¹⁴¹ . Junio, 1994.	
0 - 6 meses	400
6 - 12 meses	600
1 - 10 años	800
11 - 24 años	1200 - 1500
25 - 50 años (mujeres)	1000
Postmenopáusicas	1200 - 1500
Varones adultos	800

La mayor parte del calcio dietético (más del 60%) proviene de la leche y derivados, fundamentalmente el queso de media y larga maduración ^{145, 146}. Los cereales, la fruta, el pescado de pequeño tamaño que se ingiere con espinas, los frutos secos (almendras, avellanas) y las hortalizas proporcionan el resto ¹³¹.

La absorción del calcio dietético se lleva a cabo en el duodeno y parte proximal del yeyuno, y se regula a través de la vitamina $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en función del aporte y los requerimientos de calcio y fósforo del organismo. La exposición solar también aumenta su absorción. La eliminación de calcio por orina está regulada por la PTH.

Las dietas ricas en fibras, fosfatos, fitatos y oxalatos pueden comprometer la absorción intestinal de calcio. Las dietas hiperproteicas y las ricas en sal producen hipercalciuria. A la larga, este tipo de hábitos dietéticos pueden contribuir a un bajo desarrollo de masa ósea ¹³¹.

La dificultad de establecer la ingesta real de calcio a través de cuestionarios de frecuentación de alimentos supone un problema de metodología que entorpece la demostración de la relación calcio dietético y hueso.

FOSFORO:

En cuanto al **fósforo**, sus concentraciones sanguíneas fluctúan a lo largo del crecimiento y también en función del sexo, del aporte nutricional y de la actividad física. Se recomienda que la relación calcio/fósforo hasta la edad de un año sea de 1,5/1, y a partir de esa edad de 1:1. Una relación inferior a 1:2 disminuye la calcemia y produce un hiperparatiroidismo secundario con reabsorción y pérdida de hueso.

La procedencia del fósforo en la dieta es mucho más variada que en el caso del calcio, siendo también la fuente principal la leche y sus derivados, seguido de la carne y embutidos, los huevos, los cereales, el pescado y los frutos secos ¹³³.

Se absorbe en el intestino delgado y está regulado por la vitamina 1,25(OH)₂D₃. Se elimina por orina regulado por la PTH.

7.2.3. Hormonas y factores locales de crecimiento:

Forman un sistema múltiple y complejo que regulan no sólo el proceso de crecimiento del esqueleto óseo sino también su mineralización y el metabolismo fosfo-cálcico ^{147, 148}.

Los factores hormonales de secreción endocrina (hormona de crecimiento, hormonas tiroideas, esteroides gonadales, insulina, vitamina D, hormona paratiroidea, glucocorticoides y calcitonina fundamentalmente) y autocrina (insulin-like growth factors IGF I y II, transforming growth factor beta, factor de crecimiento fibroblástico, factor de crecimiento plaquetario, endotelina, prostaglandinas, ciertas citoquinas y linfoquinas principalmente) regulan el metabolismo de las células óseas, osteocitos, osteoblastos y osteoclastos resultando de ello la neoformación y mineralización de la matriz ósea ^{9, 10, 149}.

Todas las situaciones clínicas en las que existe una carencia hormonal, tal como ocurre en la diabetes tipo 1 ¹⁵⁰, hipogonadismos ^{151, 152} y déficit de hormona de crecimiento ^{153 - 155} pueden cursar con osteopenia.

No es objeto de este estudio realizar una revisión amplia sobre el tema, por lo que únicamente se señala qué hormonas son promotoras de la mineralización ósea, cuáles de la resorción y cuáles inhiben la resorción.

- Promueven la **neoformación** ósea: la insulina, la hormona de crecimiento, las hormonas tiroideas, los metabolitos de la vitamina D y los esteroides gonadales, junto con los factores de crecimiento IGF I, IGF II y transforming growth factor beta. Los glucocorticoides inhiben la neoformación ósea.

- Promueven la **resorción** ósea: la hormona paratiroidea, las hormonas tiroideas a dosis suprafisiológicas, los glucocorticoides, las linfoquinas, las prostaglandinas y la endotelina. La calcitonina inhibe la resorción ósea.

7.2.4. Factor mecánico:

La acción mecánica a la que se somete el hueso determina la disposición estructural y refuerzo mineral en las regiones esqueléticas en donde se aplican las sobrecargas ¹⁰⁹.

Se considera que para alcanzar la masa ósea óptima es importante cierto grado de stress mecánico durante el desarrollo ^{109, 156}. La ausencia de actividad física, sobre todo en situaciones patológicas, condiciona una disminución de la masa ósea ¹⁵⁷.

7.2.5. Hábitos tóxicos y estilos de vida:

La importancia que ciertos estilos de vida puedan desempeñar sobre la mineralización del esqueleto sigue siendo objeto de investigación, particularmente los hábitos nutricionales y la práctica del ejercicio físico ya descritos. El sedentarismo y la ausencia de actividad física condicionan una menor masa ósea ^{156, 157}. Cuando la actividad física es vigorosa y está asociada a amenorrea o delgadez extrema, como sucede en la anorexia nerviosa, puede tener efectos deletéreos sobre la masa ósea ^{156,}

¹⁵⁸

Asimismo, existe una correlación estrecha entre masa ósea baja e intensidad y tiempo de consumo de tabaco y/o alcohol. Por tanto, otra medida preventiva de especial interés en la adolescencia es evitar el consumo de alcohol y tabaco, que como es conocido, aumentan el riesgo osteoporótico ^{159 - 161}.

8. PATOLOGIA DE LA MINERALIZACION OSEA EN PEDIATRIA

La osteoporosis es una enfermedad que se considera propia del adulto, sin embargo, es durante la infancia y adolescencia cuando se acumula el capital de mineral óseo. Es en consecuencia durante estas épocas de la vida cuando pueden producirse situaciones de osteopenia que condicionen la aparición temprana de patología osteoporótica en la vida adulta.

La nutrición y la regulación hormonal, junto con el ejercicio, son los grandes factores que condicionan la mineralización ósea del niño y adolescente, y por tanto, sus alteraciones pueden condicionar defectos de la mineralización del tejido óseo que pueden iniciarse ya en la edad pediátrica ¹⁶².

Existen múltiples poblaciones pediátricas con riesgo de desarrollar osteopenia, ya sea ésta de origen nutricional, hormonal o secundario a enfermedades crónicas ^{79, 163}. El estudio de los mecanismos fisiopatológicos a través de los cuales se produce esta osteopenia, es objeto de investigación para poder diseñar regímenes terapéuticos adecuados que permitan prevenir y tratar la osteopenia ya durante la infancia y adolescencia.

Inicialmente hay que identificar la causa de la osteopenia y mientras no exista tratamiento específico es racional y carente de riesgo optimizar durante la infancia la nutrición, la ingesta de calcio y promover la actividad física.

Los procesos responsables de una disminución de la mineralización ósea son muy numerosos ^{2, 164}. De ellos destacan por su interés pediátrico los siguientes (Tabla V):

Tabla V: Poblaciones pediátricas con riesgo de desarrollar osteopenia:**Trastornos nutricionales:**

- Síndromes de malabsorción intestinal:
 - Fibrosis quística de páncreas
 - Enfermedad celiaca
 - Enfermedad inflamatoria intestinal
 - Déficit de lactasa intestinal
- Dietas carenciales para el tratamiento de la obesidad
- Anorexia nerviosa, bulimia nerviosa
- Amamantamiento

Defectos de la síntesis de vitamina D:

- Deprivación nutricional
- Hepatopatías crónicas
- Fármacos anticonvulsivantes
- Errores del metabolismo de vitamina D
- Insuficiencia renal crónica

Trastornos endocrinológicos:

- Hipogonadismo
- Disgenesia gonadal
- Déficit de hormona de crecimiento
- Diabetes mellitus
- Hipertiroidismo, Hiperparatiroidismo,

Estilos de vida:

- Culto a una imagen muy delgada
- Deportistas de élite

Empleo de fármacos y otros agentes**inhibidores de la mineralización:**

- Aluminio, difosfonatos, corticosteroides,
- Citostáticos, diuréticos, neurolépticos,
- Agonistas de la LHRH, teofilina,
- Antagonistas del calcio, anticoagulantes,
- Ciclosporina.

Defectos del colágeno:

- Osteogénesis imperfecta
- Síndrome de Ehlers-Danlos
- Síndrome de Marfan

Alteraciones cromosómicas y genéticas:

- Síndrome de Klinefelter
- Síndrome de Turner
- Síndrome de Down
- Reduplicaciones cromosómicas

Alteraciones metabólicas:

- Homocistinuria, hemocromatosis
- Hipofosfatasa hereditaria
- Enfermedad de Wilson
- Enfermedad de Menkes

Idiopáticas:

- Displasias esqueléticas
- Osteoporosis idiopática del adolescente
- Inmovilizaciones prolongadas

8.1. Trastornos nutricionales:

- *Malnutrición:*

La malnutrición puede resultar de una disminución de los aportes y/o de un aumento de las pérdidas de uno o varios nutrientes. Situaciones de desnutrición crónica, síndromes de malabsorción intestinal o hábitos nutricionales que comporten una carencia de nutrientes constituyen entidades que pueden interferir con el normal proceso de mineralización del esqueleto ^{165 - 168}.

Dietas carenciales seguidas en periodos de crecimiento rápido, de altos requerimientos energéticos y plásticos, pueden condicionar carencias de determinados micronutrientes, en especial de calcio y vitamina D ^{158, 167, 169}. Asimismo, los periodos que precisan un incremento en los requerimientos nutricionales, como en el embarazo

y la lactancia durante la adolescencia, pueden condicionar un cierto grado de osteopenia ^{170, 171}.

- *Deficiencia de calcio y fósforo:*

La depleción de fósforo más frecuente es la que se produce en alteraciones tubulares renales que cursan con hiperfosfaturia e hipofosfatemia, como el raquitismo hipofosfatémico familiar o las acidosis tubulares renales ¹⁷². Previamente ha quedado detallado la importancia de una adecuada ingesta de calcio durante el periodo de crecimiento.

- *Fibrosis quística:* la osteopenia se debe sobre todo al déficit nutricional proteico a causa de la esteatorreas por malabsorción intestinal más que a la deficiencia de activación de la vitamina D a su metabolito activo ¹⁷³.

- *Alimentación parenteral prolongada:* escaso aporte de vitamina D, calcio o fósforo necesarios para la formación de la matriz ósea y su mineralización ⁷⁹.

8.2. Alteraciones de la vitamina D:

La deficiencia de Vitamina D produce una reducción en la absorción de calcio, con descenso del calcio extracelular, hiperparatiroidismo secundario y una disminución de la mineralización, con lesiones óseas características en las áreas de rápido crecimiento, como metáfisis de los huesos largos y las uniones condrocostales.

Las situaciones que pueden conducir a un déficit de vitamina D son múltiples:

- *Déficit dietético:*

Poco frecuente en países desarrollados gracias a la administración profiláctica de vitamina D. Continúa siendo un problema importante de salud en menores de 18 meses de edad en países en vías de desarrollo o en medios de bajo nivel socioeconómico.

- *Recién nacidos pretérmino con bajo peso al nacer:*

Los depósitos de vitamina D están descendidos, ya que la mayor parte del 25-OH-D₃ materno se transfiere al feto en el tercer trimestre de la gestación. Sin embargo parece que la enfermedad metabólica ósea del pretérmino se debe más al déficit de calcio y de fósforo que a un defecto en el metabolismo de la vitamina D ^{133, 171, 174-176}.

La suplementación con calcio y fósforo mejora la densidad ósea en este grupo de niños ^{177, 178}. A la inversa, la reducción de la ingesta de calcio y fósforo así como la hipercalciuria disminuye la mineralización ósea tanto en prematuros ^{88, 179} como en edades posteriores ¹⁰⁸.

- *Esteatorrea por malabsorción intestinal y atrofia vellositaria:*

En la enfermedad celiaca, por ejemplo. El déficit de vitamina D mejora con el tratamiento ^{180, 181}.

- *Hepatopatías colestásicas crónicas:*

Presentan una osteopenia y un raquitismo de origen multifactorial: malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles, disfunción hepática para sintetizar el 25-OH-D₃, malabsorción de minerales como el calcio o el magnesio y esteatorrea por la deficiencia intraluminal de sales biliares ^{182, 183}.

- *Síndromes de intestino corto* por resecciones amplias o en insuficiencia pancreática ^{165, 184}.

- *Medicamentos anticonvulsivantes (fenobarbital):*

Altera el metabolismo de la vitamina D y a largo plazo puede producir descenso de tasas de 25-OH-D₃, aumento de la fosfatasa alcalina sérica y disminución del contenido mineral óseo ^{185, 186}.

- *Nefropatías:*

La osteopenia en la insuficiencia renal crónica es debida al descenso de la actividad de la 1-alfa-hidroxilasa por la disminución de la masa renal funcionante, la acidosis y la hiperfosfatemia ¹⁸⁷.

Como consecuencia de estas alteraciones, disminuye la síntesis del $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y la absorción intestinal de calcio, que junto a la retención de fosfatos por la insuficiencia renal provocan una hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario con aumento de la reabsorción ósea. La acidosis aumenta la secreción de PTH, aumenta la calciuria y probablemente inhibe la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ e interfiere la mineralización y maduración ósea y la síntesis y maduración del colágeno.

- *Errores congénitos del metabolismo de la vitamina D*: poco frecuentes.

Raquitismo vitamina D-dependiente tipo I: déficit congénito de la síntesis de la 1-alfa hidroxilasa. Existen cifras normales o altas de 25-OH-D_3 y bajas de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Raquitismo vitamina D-dependiente tipo II: insensibilidad del receptor para el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Está muy elevado el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y aparece hiperparatiroidismo secundario. Existe una marcada heterogeneidad genética en este trastorno, con varias mutaciones en el gen del receptor de la vitamina D.

8.3. Secundaria al empleo de fármacos y agentes inhibidores de la mineralización:

- *Glucocorticoides*:

Inhiben la síntesis de proteínas y colágeno y aumentan la tasa de reabsorción ósea inducida por PTH. Además, inhiben la absorción intestinal de calcio por una disminución de la sensibilidad del epitelio intestinal a la acción de la vitamina D e incrementan la excreción urinaria del mismo. También inhiben la maduración de los osteoblastos y su capacidad de síntesis e incrementan la actividad de los osteoclastos en las superficies de reabsorción ósea ¹⁸⁸.

El tratamiento prolongado con glucocorticoides, indicado en ciertas enfermedades crónicas (nefropatías, enfermedad inflamatoria intestinal ¹⁸⁹, asma ^{190, 191}, hemopatías o neoplasias malignas ¹⁹² y artritis reumatoide juvenil ^{193, 194}) condiciona la aparición de osteopenia en estos pacientes.

- *Otros fármacos:* citostáticos, ciclosporina, anticoagulantes, agonistas de la hormona liberadora de gonadotrofinas, diuréticos, neurolépticos, teofilina, anticomiciales (fenobarbital) y antagonistas del calcio. También se ha referido osteoporosis raquídea en niños con irradiación craneal, sugiriendo que podía producirse menor producción de GH e IGF-1.

8.4. Secundaria a trastornos endocrinológicos:

- *Hipogonadismo:*

Los osteoblastos poseen receptores para los esteroides sexuales. Los estrógenos promueven la diferenciación de los osteoblastos y ambos esteroides incrementan la actividad de sulfatación del cartilago ^{44, 195}. Los estrógenos y andrógenos pueden prevenir la pérdida de masa ósea al favorecer absorción intestinal de calcio por acción de la vitamina D y la inhibición de la resorción mediada por la calcitonina ^{196 - 198}. Los pacientes con hipogonadismo primario presentan una DMO menor que los sanos de su misma edad y sexo ^{151, 152, 199}.

Un 60-80% de pacientes con Síndrome de Turner presentan disminución de la mineralización ósea que se inicia en los años prepuberales en diáfisis de huesos largos y se continúa en la pubertad afectando cuerpos vertebrales ^{200, 201}. No está aclarado si la alteración se debe a la deficiencia de hormonas sexuales a esta edad o a un defecto de formación ósea dependiente del cromosoma anormal ^{147, 202}. El tratamiento con estrógenos y hormona de crecimiento aumenta la densidad mineral ósea de estas pacientes ^{198, 199, 202-204}.

- *Diabetes mellitus:*

Se han descrito alteraciones del calcio y del magnesio que hacen sospechar que anomalías en la regulación del $1,25\text{ (OH)}_2\text{D}_3$ y de la PTH intervienen en el desencadenamiento de la osteoporosis diabética ^{150, 205, 206}. La insulina estimula la síntesis de colágeno por los osteoblastos. Más adelante se desarrollará, con más detalle, la relación de la osteoporosis con esta enfermedad.

- *Hipertiroidismo:*

Las hormonas tiroideas regulan el crecimiento durante la vida fetal (mineralización inadecuada en recién nacidos con hipotiroidismo congénito) y postnatal (retraso madurativo y disminución del crecimiento esquelético y de la masa ósea en niños con déficit de hormonas tiroideas).

En el hueso, las hormonas tiroideas incrementan la formación y resorción de forma directa, a través de los receptores para T_3 en los osteoblastos, e indirecta, a través de la síntesis de IGF-1, aumentando el turnover óseo. Estimulan la resorción ósea aumentando el número y la actividad osteoclástica. Así, en el hipertiroidismo disminuye la cantidad de hueso cortical y trabecular²⁰⁷, y el retorno al eutiroidismo mejora las alteraciones del metabolismo de la vitamina D²⁰⁸.

La hormona de crecimiento no estimula el crecimiento en animales hipotiroideos, al parecer debido a un defecto en la respuesta y la síntesis de las somatomedinas a nivel celular.

- *Déficit de hormona de crecimiento (GH):*

El eje GH-somatomedinas interviene en la regulación del crecimiento longitudinal y en el metabolismo mineral del hueso. La GH posee receptores en los osteoblastos y estimula la síntesis de fosfatasa alcalina y osteocalcina. Además, la GH, el $1,25(OH)_2D_3$ y los estrógenos estimulan la síntesis local de IGF-1 por los osteoblastos y la neoformación ósea^{153, 209, 210}.

El tratamiento sustitutivo con GH incrementa de forma significativa la DMO y la velocidad de crecimiento en estos pacientes^{153, 211}.

- *Hiperparatiroidismo:* aumenta la reabsorción ósea y la destrucción de la matriz, conduciendo a una osteopenia generalizada y a un aumento de la reabsorción ósea.

- *Anorexia nerviosa:*

Disminuye la densidad ósea a nivel vertebral, condicionada por la desnutrición, la deficiencia de estrógenos y el hipercorticismismo^{158, 167, 169, 208, 212, 213}.

8.5. Secundaria a defectos del colágeno, metabolismo y cromosomopatías:

- *Hipofosfatasia:*

Defecto congénito en la producción de la isoenzima ósea, renal o hepática de la fosfatasa alcalina. Puede ser esporádica o autosómica recesiva. La de mayor interés es la de presentación infantil, en el primer trimestre de la vida.

- *Osteogénesis imperfecta:*

Se trata de un grupo heterogéneo de trastornos de la formación del colágeno tipo I (esquelético). En las formas no letales se producen una conformación anormal de la triple hélice de colágeno que condiciona la fragilidad ósea. Además se ha encontrado una disminución de la TRAP sérica, indicando que existe una reducción del turnover óseo ²¹⁴.

- *Secundaria a otros defectos del colágeno* (Síndrome de Ehlers-Danlos, Síndrome de Marfan) ²¹⁵⁻²¹⁷, *metabolismo* (enfermedad de Wilson, enfermedad de Menkes, fenilcetonuria, homocistinuria y hemocromatosis) ²¹⁸ y *cromosomopatías* (Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter, Síndrome de Turner) ^{65, 199, 219}.

9. DIABETES Y HUESO

Se ha comprobado que la insulina tiene un efecto positivo sobre la neoformación ósea ²²⁰, y por tanto, la insulinopenia del joven diabético podría interferir en la mineralización esquelética.

La asociación entre diabetes mellitus y anomalías en el metabolismo óseo y mineral fue ya descrita por Albright en 1948, quien evidenció una significativa incidencia de "osteoporosis" en pacientes diabéticos metabólicamente mal controlados ²²¹. Levin sugirió que la pérdida de masa ósea en la diabetes era debida a un defecto en la formación ósea inherente a la enfermedad ²²². Sin embargo, otros investigadores

apoyaron que la osteopenia era una consecuencia metabólica de la deficiencia de insulina, encontrando alteraciones en algunos de los parámetros de metabolismo óseo²²³. Estos estudios preliminares fueron realizados con técnicas radiológicas poco sensibles para estimar la masa ósea.

En los últimos años se han producido avances tecnológicos en los métodos de evaluación de masa ósea, con el desarrollo de la densitometría en sus diferentes variantes, que permiten una medición más fidedigna y menos invasiva de la densidad ósea.

Aunque la pérdida de masa ósea no es considerada como una de las complicaciones mayores de la diabetes mellitus^{224, 225}, existen suficientes evidencias para asegurar que los pacientes diabéticos presentan una masa ósea inferior a la población normal de referencia²²⁶⁻²³⁰. Puesto que estos cambios son insuficientes para producir fracturas, se suelen describir como osteopenia más que como osteoporosis. Esta situación puede tener transcendencia clínica en el manejo de los pacientes.

9.1. Prevalencia y relevancia clínica de la osteopenia diabética:

Los dos principales tipos de diabetes presentan una repercusión claramente diferente sobre el metabolismo óseo²²⁶. La diabetes mellitus insulín dependiente, también denominada tipo 1, se asocia a una carencia casi total de insulina y se desarrolla generalmente en personas jóvenes y delgadas. Por el contrario, la diabetes mellitus no insulín dependiente o tipo 2 se desarrolla en edades medias y avanzadas, habitualmente en personas obesas.

En la diabetes tipo 1 se ha evidenciado un descenso de masa ósea en diferentes estudios que emplearon radiogrametría y absorciometría simple (SPA) o dual (DPA)^{222, 223, 231-236}. En estos estudios, el descenso de masa ósea descrito fue relativamente pequeño, en torno al 10% o 1 DE por debajo de la población control de referencia.

Más recientemente, la absorciometría dual de rayos X (DXA) se ha configurado como la técnica más precisa y fiable para estimar la masa ósea²³⁷. Los estudios realizados con esta técnica han proporcionado resultados diversos, con mayor²²⁸⁻²³⁰ o menor disminución de masa ósea²³⁸. Factores como la duración de la diabetes o la

presencia de complicaciones microvasculares pueden influir en estos resultados discordantes.

Si se asume que la prevalencia de fracturas en la población general aumenta entre un 50-100% cuando la masa ósea disminuye 1 DE por debajo de la media ⁶⁹, el caso de la diabetes tipo 1 no existe ningún dato para pensar que los huesos de pacientes diabéticos presenten un comportamiento diferente.

La situación de la diabetes tipo 2 es más confusa y se han publicado trabajos con valores de masa ósea aumentados y descendidos ^{222, 226, 239}. Como la obesidad se asocia a aumento de masa ósea y disminución de riesgo de osteoporosis es necesario reunir un adecuado grupo control al estudiar diabéticos obesos y este factor no siempre se ha tenido en cuenta.

Aunque la disminución de masa ósea en la diabetes tipo 1 es un fenómeno demostrable, sus consecuencias son, por el momento, poco evidentes. Así, los estudios epidemiológicos sobre prevalencia de fracturas en pacientes diabéticos no muestran resultados concluyentes. En general, se ha comprobado un aumento de la prevalencia de diabetes en pacientes con fracturas ²²⁶, pero no un aumento de la incidencia de fracturas en pacientes diabéticos ²²⁸. Sin embargo, en estos estudios no se ha distinguido el tipo de diabetes y además han sido criticados por diversos defectos metodológicos.

9.2. Hormonas calciotropas y marcadores de turnover óseo en la diabetes mellitus.

Las alteraciones del metabolismo mineral en la DMID han sido objeto de investigaciones por su posible patogenia ²⁴⁰⁻²⁴⁴ en el desarrollo de la osteopenia diabética. Los hallazgos más frecuentemente descritos son:

- Hipomagneemia
- Aumento en la excreción urinaria de calcio, fósforo y magnesio en relación con la hiperglucemia y glucosuria.
- Niveles de PTH normales o inapropiadamente bajos en relación a las concentraciones de calcio sérico.
- La calcitonina no parece estar alterada.

La posible alteración del metabolismo de la vitamina D ha sido objeto de muchas especulaciones, con resultados discrepantes, que no permiten establecer conclusiones definitivas.

En relación a los marcadores de turnover óseo, se ha encontrado una disminución de los niveles séricos de osteocalcina, lo que podría situar la osteopenia diabética como un desorden de bajo turnover óseo ²⁴⁵. Sin embargo, recientes estudios indican también un incremento en marcadores de resorción ósea, como la fosfatasa ácida tartrato resistente o la hidroxiprolina ²³⁸. Además, algunos trabajos han descrito una disminución de niveles séricos de IGF-1 ²⁴⁶, factor que interviene en la neoformación ósea.

9.3. Factores que influyen en la aparición y desarrollo de la osteopenia diabética:

Para algunos autores en la diabetes tipo 1 el inicio de la pérdida ósea se produce de forma conjunta con el inicio de la diabetes y se estabiliza posteriormente en torno a los 5 años de evolución de la enfermedad ²²⁸. Esta hipótesis supondría una afectación casi exclusiva en el pico de masa ósea como factor predisponente a la osteopenia del diabético.

Sin embargo, otros estudios ¹⁶⁴ evidencian la existencia de una correlación significativa entre tiempo de evolución de la diabetes y masa ósea. Así, una pérdida ósea acelerada y la disminución del pico de masa ósea podrían combinarse acentuando la severidad de la osteopenia diabética.

Un aspecto ampliamente debatido ha sido la influencia de la duración de la enfermedad o del control metabólico en el desarrollo de la afectación ósea del diabético, sin encontrar resultados concluyentes ^{150, 223, 235, 236, 242, 247}. Salvo en un estudio ²³⁵, la pérdida de masa ósea no aumentó al incrementar la duración de la diabetes o la HbA_{1c} ^{230-232, 236, 248-250}.

La hiperglucemia está implicada en la aparición de complicaciones crónicas de la diabetes ^{224, 225} y algunos estudios sugieren que puede también afectar a la función

osteoblástica. Asimismo, recientemente se han involucrado alteraciones del eje GH/IGF-I, que intervienen en la adquisición y mantenimiento de la masa ósea. Probablemente sea necesario evaluar a más largo plazo el grado de control metabólico para poder establecer correlaciones con la masa ósea.

9.4. Mecanismos patogénicos de la osteopenia diabética:

Los mecanismos de la osteopenia diabética no están bien aclarados y pueden ser referidos a la diabetes en sí misma como causa de enfermedad orgánica, al déficit de insulina, a la hiperglucemia, a la interrelación de estas alteraciones con otros sistemas o aparatos y/o al propio tratamiento de la diabetes. Aunque no existe un esquema patogénico específico de la enfermedad ósea diabética, parece claro que ningún mecanismo aislado puede explicar todos los hallazgos observados.

La osteopenia podría relacionarse con la enfermedad microvascular del diabético, que al afectar al hueso condicionaría una alteración de la vascularización y un déficit de formación ósea ²⁵¹. Sin embargo, la evidencia de que la osteopenia puede desarrollarse precozmente en la evolución de la diabetes no permite afirmar que se trate exclusivamente de una microangiopatía ósea.

El déficit de insulina favorecería la osteopenia al disminuir sus efectos anabólicos sobre el tejido óseo y reducir el reclutamiento de los osteoblastos. Además, originaría una disminución local de IGF-1 y otros factores de crecimiento con capacidad para estimular la replicación y actividad funcional de los osteoblastos ^{9, 10}. Esto justificaría la menor formación de hueso que se ha encontrado en diabéticos y el que se manifieste en jóvenes, en aquellos que están en crecimiento o que se hacen diabéticos antes de finalizar por completo su desarrollo, tal y como señalaron varios autores ^{232, 234, 252}.

9.5. Estudios de osteopenia diabética en modelos animales:

En ratas diabéticas se ha objetivado una disminución del número y función de los osteoblastos, reflejado por una baja concentración de osteocalcina ²⁵³, así como una reducción de la formación de osteoide y de la aposición ósea. La resorción parece estar

menos limitada que la formación ósea, a juzgar por el número de osteoclastos ²⁵⁴. La insulina es un factor trascendental para la respuesta normal del hueso a los distintos estímulos fisiológicos ²²⁰.

Los estudios experimentales realizados en animales con déficit de insulina por diabetes inducida ^{253, 255} o espontánea ^{254, 256} han confirmado los hallazgos en humanos de una relación entre la osteoporosis y la diabetes ^{222, 232-234}. Asimismo se han aprovechado para investigar el metabolismo cálcico ²⁵⁷.

En las ratas con diabetes inducida por estreptozocina se observó una inhibición de la proliferación de células mesenquimatosas, un retraso en la formación de cartílago y una disminución de la osificación ²⁵⁵. Las ratas con un déficit agudo de insulina inducido por aloxano o estreptozocina presentaron una disminución de la absorción de calcio intestinal, un déficit de formación de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, un hiperparatiroidismo y disminución de la calcitonina ²⁵⁵.

Otro aspecto a considerar es la influencia de las alteraciones del metabolismo mineral demostradas en la diabetes experimental y en la diabetes humana: alteraciones en el metabolismo de la vitamina D, existencia de un balance negativo de calcio favorecido por la hipocalciuria y disminución del efecto anabólico de la PTH en el hueso diabético. Estas alteraciones pueden justificar el hallazgo de hiperparatiroidismo en las ratas diabéticas que se corrige al administrar insulina ^{254, 258, 259}. En humanos la calciuria se correlacionó con una disminución de la masa ósea ²⁵⁹, y la disminución de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ se detectó únicamente en niños y adolescentes con mal control metabólico ²⁵⁸.

Se ha cuestionado si los modelos en ratas con diabetes inducida por drogas era representativa de la diabetes humana. Ensayos "in vitro" muestran importantes efectos directos de la insulina en el hueso ²⁴⁰. En los seres humanos la diabetes está ya establecida, y en los animales fue provocada. Lógicamente, los cambios orgánicos en una diabetes establecida pueden ocasionar, por su cronicidad alteraciones distintas que en la diabetes provocada. Esto puede explicar la contradicción entre los hallazgos en humanos comparados con los encontrados en animales.

El estudio de la masa ósea en ratas que desarrollan de forma espontánea

diabetes mellitus ha sido utilizado para analizar si existe alguna relación entre la DMO y los parámetros de control metabólico o de formación ósea ²⁶⁰.

9.6. Perspectivas clínicas:

Dado que la insulinopenia puede condicionar cierto grado de osteopenia, su detección y tratamiento en la edad juvenil puede tener un efecto positivo en la prevención de la osteoporosis.

Existen suficientes evidencias en la actualidad para asegurar que los pacientes con DMID presentan una masa ósea disminuída. Dado que la masa ósea es el principal condicionante del riesgo de fractura, la prevención irá dirigida a conseguir un adecuado pico de masa ósea.

Aunque el desarrollo de un protocolo de actuación clínica va a ser difícil mientras persistan las controversias sobre la patogenia de la osteopenia diabética, sí parece posible establecer unas consideraciones generales. Así, la actuación sobre el trastorno metabólico esencial, la hiperglucemia, y sus reconocidas complicaciones *parecen unas medidas de primer orden que sólo aportarán beneficios.*

Asimismo deben asegurarse los aspectos nutricionales del diabético asegurando una adecuada ingesta cálcica sobre todo en fases críticas del desarrollo óseo como la pubertad. Tampoco debemos olvidar la prevención sobre conocidos factores de riesgo osteoporótico, con especial referencia al consumo del alcohol y tabaco y el mantenimiento de una actividad física apropiada ¹⁴⁸.

El propósito del presente estudio es evaluar la DMO en columna lumbar y en antebrazo en niños y adolescentes diabéticos y analizar su posible asociación con diferentes marcadores de control metabólico de la enfermedad.

II. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La enfermedad metabólica ósea más frecuente es la osteoporosis. Está constituyendo en los últimos tiempos un grave problema para la sanidad pública por su frecuencia, su elevado coste social, las consecuencias que puede tener y la consiguiente disminución de la calidad de vida. Es una patología que se considera propia del adulto, sin embargo, es durante la infancia y la adolescencia cuando se acumula el capital de mineral óseo.

El crecimiento y mineralización del esqueleto es un proceso continuo que se inicia en la vida fetal y se prolonga hasta estabilizarse en la segunda o tercera década de la vida. En este proceso están implicados diversos factores genéticos, raciales, hormonales, nutricionales y mecánicos, adquiriéndose el máximo contenido mineral óseo hacia la edad de 20-25 años. Es en consecuencia durante estas épocas de la vida cuando pueden producirse situaciones de osteopenia que condicionen la aparición temprana de patología osteoporótica en la edad adulta.

Un contenido mineral óseo disminuido es un factor de riesgo para la aparición de fracturas osteoporóticas. Se ha comprobado que existe una relación directa entre la densidad mineral ósea y la resistencia del hueso a las fracturas, estimándose que una pérdida de contenido mineral óseo superior a una desviación estándar respecto a la población sana de referencia incrementa el riesgo de sufrir una fractura ósea. En la prevención de esta patología, es del máximo interés que todos los niños alcancen un contenido óptimo de mineral óseo.

Existen múltiples poblaciones pediátricas con riesgo para desarrollar osteopenia, ya sea ésta de origen nutricional, hormonal o secundario a enfermedades crónicas: desnutrición crónica, situaciones que condicionen un incremento en los requerimientos nutricionales, como la lactancia en madres adolescentes, enfermedades óseas constitucionales, enfermedades crónicas en las que el uso terapéutico de corticoides está indicado, endocrinopatías, utilización de fármacos con efectos negativos sobre la masa ósea, etc.

La diabetes mellitus insulín dependiente es una de las enfermedades endocrinas que se puede iniciar en la edad pediátrica susceptible de desarrollar osteopenia. Se ha comprobado que la insulina tiene un efecto positivo sobre la neoformación ósea, y por tanto, la insulínopenia del joven diabético podría interferir en la mineralización esquelética, de forma que no alcance un pico de masa adecuado con el que hacer frente a las pérdidas fisiológicas de la vida adulta.

La determinación de la masa ósea de estas poblaciones de riesgo ha sido posible gracias al desarrollo de técnicas de imagen no invasivas. La densitometría radiográfica de doble energía ha sido la más aceptada para su uso en la edad pediátrica debido a sus características de seguridad, sensibilidad, especificidad, rapidez, precisión y exactitud.

El estudio de los mecanismos a través de los cuales se produce esta osteopenia, es actualmente objeto de investigación para poder diseñar regímenes terapéuticos adecuados que permitan prevenir y tratar la osteopenia ya durante la infancia y adolescencia.

III. OBJETIVOS

III. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

En el momento actual los estudios de mineralización ósea durante la infancia y adolescencia se centran en los siguientes aspectos: cuantificar la masa ósea con procedimientos no invasivos, seguros y fiables, a fin de obtener patrones de referencia; estudiar los marcadores de aposición y resorción ósea en el plasma, valorar si la ingesta de calcio y ciertos hábitos de vida influyen en la mineralización; valorar los efectos de las hormonas y factores locales del crecimiento e identificar poblaciones pediátricas con mineralización ósea disminuída con objeto de estudiar su fisiopatología e iniciar tratamientos que aseguren un contenido mineral óseo óptimo en la edad adulta.

Los objetivos fundamentales del presente trabajo han sido dirigidos al estudio de la densidad mineral ósea en pacientes diabéticos insulín-dependiente (tipo I) durante la infancia y adolescencia. Para ello se han realizado los siguientes pasos:

1. Determinar la DMO en la edad pediátrica de forma no invasiva seleccionando un grupo de voluntarios sanos del área de Madrid y relacionar los diferentes valores de DMO con el sexo, la edad, el peso, la talla, el índice de masa corporal (IMC), el estadio puberal, la actividad física y la ingesta de calcio.

2. Determinar la DMO en pacientes diabéticos y compararla con el grupo control.

3. Relacionar la DMO del grupo diabético con diferentes parámetros de control metabólico de la diabetes y con el tiempo de evolución de la enfermedad.

4. Valorar si existen factores asociados a la diabetes que permitan predecir qué grupo de pacientes diabéticos van a tener peor densidad mineral ósea.

IV. PACIENTES, MATERIAL Y METODOS

IV. PACIENTES, MATERIAL Y METODOS

1. PACIENTES:

1.1. GRUPO CONTROL:

Se seleccionaron 246 voluntarios sanos de las consultas de Pediatría del Hospital Clínico San Carlos y familiares de empleados, con edades comprendidas entre 2,76 y 20,8 años (media 11,79 años, desviación estándar 4,4), de los cuales 111 eran varones (45,1%) y 135 mujeres (54,9%).

Los **criterios de inclusión** en el estudio fueron:

- Crecimiento estatura-ponderal adecuado a su edad cronológica, con talla y peso comprendidos entre los percentiles P 3 y P 97 de Tanner ²⁶¹.
- No presentar proceso patológico alguno (endocrino, metabólico, genético, hemato-oncológico, renal, digestivo, hepático, pulmonar, nutricional, osteoarticular u otros). que pueda asociarse a alteraciones del metabolismo calcio-fósforo
- No haber estado sometido a tratamiento que pudiera interferir la mineralización ósea, por ejemplo vitaminas, minerales, antiácidos, corticoides, anticonvulsivantes, heparina, inmunosupresores u otros.

1.2. GRUPO DIABETICO:

El grupo lo constituyeron 45 pacientes diabéticos seguidos en la consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, con edades comprendidas entre 5,20 y 19,36 años (media 13,07 años, desviación estándar 4,4), de los cuales 18 eran varones (40%) y 27 mujeres (60%). El tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de 4,9 (4,0) años.

La distribución por intervalos de edad en ambos grupos queda reflejada en la tabla VI:

Tabla VI: Distribución por intervalos de edad de la población estudiada:

Grupos de edad (años)		≤ 4	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15-16	17-18	≥ 19	
Sanos (n = 246)	Varones	6	8	17	15	18	13	18	8	8	111
	Mujeres	11	16	15	19	23	20	16	10	5	135
Diabéticos (n = 45)	Varones			3	3	4	2	2	2	2	18
	Mujeres		2	2	1	9	4	6	3		27

2. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS:

Con el objeto de estudiar un grupo de pacientes lo más homogéneo posible se recogieron los siguientes datos:

2.1. DATOS PERSONALES:

Entre todos los datos que se extrajeron a través de cuestionario materno, se hizo hincapié en los siguientes:

2.1.1.- Edad gestacional, peso y longitud al nacimiento:

No se incluyeron en el estudio aquellos con edad gestacional menor de 36 semanas o los que presentaron retraso de crecimiento intrauterino. De esta manera, se seleccionaron aquellos que habían presentado un peso y una longitud adecuados a su edad gestacional ²⁶².

2.1.2.- Enfermedades previas:

Tan sólo se admitieron aquellos pacientes que no hubiesen padecido ninguna enfermedad durante el periodo neonatal, infancia o adolescencia que hubiese podido afectar a su crecimiento y desarrollo.

2.1.3.- Lactancia materna:

Se diferenciaron dos grupos: aquellos que habían sido alimentados al pecho al menos durante un mes y los que lo habían hecho más allá de ese tiempo.

2.1.4.- Vitaminas durante el primer año de vida:

Se registró si recibieron o no algún suplemento vitamínico. La dosis de vitamina D recomendada fue de 300-400 UI/d.

2.2. FACTORES QUE PUEDEN MODIFICAR LA MINERALIZACION ÓSEA:

Existen una serie de factores o situaciones que, como se ha descrito previamente, pueden modificar de alguna manera el grado de mineralización ósea. Así se han tenido en cuenta los siguientes parámetros: ingesta estimada de calcio, grado de actividad física, hábitat, nivel socioeconómico familiar y consumo de alcohol o tabaco.

2.2.1.- Ingesta estimada de calcio:

Diversos estudios apoyan la hipótesis de que una adecuada ingesta de calcio mejora la mineralización ósea, fundamentalmente en aquellas épocas de la vida en las que el crecimiento es mayor, como durante la infancia y la adolescencia ¹³¹.

La dieta es la única fuente que proporciona calcio al individuo. Dado que la mayor fuente de calcio son los productos lácteos ¹⁴⁵, la encuesta realizada se ha basado fundamentalmente en la frecuencia del consumo de leche y derivados siguiendo una tabla validada de composición de alimentos ^{138, 143, 263}.

Para realizar este cálculo se ha partido de la siguiente base: 1 vaso de leche de 200 ml = 242 mg de calcio; 1 yogur = 180 mg de calcio; 1 porción de queso fresco de 30 g = 56 mg de calcio; 1 porción de queso curado de 30 g = 250 mg de calcio y 1 postre lácteo = 60 mg de calcio ²⁶³.

Posteriormente se ha realizado su conversión en mg de calcio ingerido al día y se ha clasificado el consumo en:

- **Alto:** aquél que supera la cantidad diaria recomendada por la RDA ($>1200\text{mg/d}$)
- **Medio:** aquél que supera el 60% de las cantidades diarias recomendadas por la RDA ($800\text{-}1200\text{ mg/d}$),
- **Bajo:** aquél que no llega al 60% de las cantidades diarias recomendadas por la RDA ($<800\text{ mg/d}$).

2.2.2.- Grado de actividad física:

Cierto grado de estrés mecánico puede tener un efecto beneficioso en la adquisición de masa ósea. Se ha podido comprobar que las diferentes situaciones que conllevan una *inmovilización producen una pérdida de masa ósea en los miembros afectados*.

Intentar cuantificar la actividad física es algo complicado en la edad pediátrica, sobre todo en los niños más pequeños en los que la duración de la actividad es inconstante.

A pesar de la dificultad, se ha tratado de medir de una forma objetiva la actividad física de los participantes del estudio. Para ello se ha realizado una encuesta en la que se recogía el número de horas a la semana que dedicaban a la realización de algún deporte fuera de la actividad escolar habitual. Así se establecieron tres categorías:

- **Sedentarios:** aquellos considerados por sus padres como tranquilos con respecto a los niños de su edad y sexo o que realizaron deporte menos de tres horas semanales.
- **Activos:** aquellos considerados activos por sus padres con respecto a los niños de su edad y sexo, que dedicaban entre tres y cinco horas a la semana a la realización de algún deporte.
- **Muy activos:** aquellos considerados como muy activos por sus padres con respecto a los niños de su edad y sexo, que realizaban deporte de forma habitual más de cinco horas a la semana.

2.2.3.- Hábitat:

Todos los participantes vivían en la provincia de Madrid. Se diferenciaron tres grupos, según donde se situara su residencia habitual:

- **Urbano:** los que vivían en el casco urbano de la ciudad
- **Semiurbano:** los que vivían en la periferia de Madrid
- **Rural:** los que vivían en los pueblos de Madrid.

2.2.4.- Nivel socioeconómico:

Los hábitos dietéticos pueden estar condicionados por el grado de nivel cultural así como por la economía familiar. Se distinguieron tres niveles: alto, medio o bajo según la actividad laboral de los padres y los ingresos estimados ²⁶⁴.

2.2.5.- Consumo de alcohol o tabaco:

Puesto que el estudio se ha efectuado sobre adolescentes de hasta 20 años, fue necesario incluir en el cuestionario si existía consumo habitual tanto de alcohol como de tabaco, pues se ha comprobado en múltiples trabajos que ambos pueden influir de forma negativa en la mineralización ósea ^{159 - 161}.

No se incluyeron en el análisis aquellos que consumían alcohol o tabaco a no ser que lo realizaran de forma esporádica, para excluir factores de riesgo que pudieran provocar una disminución de masa ósea ajena al estudio que se llevaba a cabo.

2.3. DATOS ANTROPOMÉTRICOS:

La valoración auxométrica fue realizada de forma individualizada y siempre por la misma persona. Se valoraron los siguientes parámetros:

2.3.1.- Edad decimal:

Se obtiene a partir de la fecha de nacimiento y la fecha de la exploración, considerando el año dividido en mil partes. Se utilizaron para ello las tablas de conversión de Tanner ²⁶¹.

2.3.2.- Talla:

Se midió con el niño erecto, mirando al frente, de forma que sus tobillos, nalgas y hombros estuvieran en contacto con la pieza vertical del tallímetro. Los talones quedaron apoyados sobre un tope fijo en el suelo. Las manos y brazos debían estar relajados con las palmas vueltas hacia dentro. La cabeza se situó en el plano de Frankfurt (alineando en un mismo plano horizontal el margen inferior de la órbita y el conducto auditivo externo). El tope móvil horizontal fue movilizado hasta llegar a contactar con la cabeza del niño, obteniéndose entonces la medida del niño.

El resultado se transcribió a su gráfica percentilada ²⁶¹.

2.3.3.- Peso:

Refleja el estado de crecimiento y de nutrición. Se determinó con el niño en ropa interior y su resultado fue transcrito a la correspondiente tabla percentilada ²⁶¹.

2.3.4.- Índice de masa corporal:

Obtenido a partir del peso en Kilogramos y la talla en metros, y expresado como Kg/m².

2.3.5.- Talla genética:

Calculada en cada paciente sumando la talla de ambos progenitores, hallando la media aritmética.

Cuando se trataba de una niña se restó 6,5 unidades a la media. Por el contrario, en el caso de un niño, se sumó a la media parental 6,5 unidades.

El valor se transcribió a la gráfica de talla de cada niño estudiado, es decir:

$$\text{Talla Genética} = \frac{\text{Talla Padre} + \text{Talla Madre}}{2} \pm 6,5 \text{ (según el sexo del niño)}$$

2.4. MADURACION SEXUAL:

Para determinar el grado de desarrollo puberal se ha valorado:

2.4.1.- Caracteres sexuales secundarios:

En el varón se valoró el crecimiento y desarrollo del pene, el volumen testicular, el vello pubiano, axilar y facial, cambio de la voz y desarrollo de la masa muscular ²⁶⁵.

En la mujer se valoró el desarrollo mamario, vello pubiano y axilar, desarrollo de genitales externos y momento de aparición de la menarquia ²⁶⁵.

Se determinó el estadio puberal siguiendo la escala de índices de maduración sexual diseñada por Tanner ^{266, 267}. Esta escala está basada en la evolución secuencial del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, puntuando de 1 a 5 el desarrollo mamario (M1 a M5), el vello pubiano (VP1 a VP5) y los genitales externos masculinos (G1 a G5).

2.4.2.- Velocidad de crecimiento:

Determinada sólo en el grupo de pacientes diabéticos, que presentaban seguimiento clínico con carácter trimestral.

Para calcular la velocidad de crecimiento (cm/año) se tiene en cuenta la diferencia entre la talla actual (Ta) y la previa (Tp) así como entre la edad decimal actual (Ea) y la de la consulta anterior (Ep):

$$Vc = \frac{Ta - Tp}{Ea - Ep}$$

Una vez obtenida, se realizó una regla de tres para definir lo que era previsible que creciera el niño en el resto de los doce meses.

2.4.3.- Maduración esquelética:

Ha sido elegida por ser mejor indicador de la maduración biológica que la edad cronológica.

Fue valorada en el grupo de pacientes diabéticos mediante la realización de una radiografía de mano y muñeca izquierda para valorar la edad ósea mediante el atlas de Greulich y Pyle²⁶⁸.

Con objetivo de dividir a la población en grupos más numerosos y homogéneos que lo que puede suponer los intervalos de edad decimal, se diferenciaron tres grupos con los datos obtenidos tras valorar la maduración sexual: prepuberal, puberal y pospuberal (Tabla VII).

Tabla VII. Criterios seguidos para estratificar la población por estadio puberal:

	Estadio de Tanner	Velocidad de crecimiento	Edad ósea (años)
Prepuberal	I y II	3 - 6 cm/año	< 11a en niños y < 12a en niñas
Puberal	III y IV	> 6 cm/año	> 11a en niños y > 12a en niñas
Postpuberal	V (Completo)	< 1 cm/año	Adulta

2. 5. DATOS RELACIONADOS CON LA DIABETES:

En los pacientes diabéticos fueron analizados los siguientes parámetros:

2.5.1.- Forma de inicio de la enfermedad:

Los diabéticos de este estudio debutaron con síntomas cardinales (poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso, etc) o en situación de cetoacidosis (hiperglucemia, cetonemia, acidosis, glucosuria y cetonuria).

2.5.2.- Tiempo de evolución de la enfermedad (años):

Se diferenciaron dos grupos según el tiempo que transcurrió desde que fueron diagnosticados hasta el momento del estudio:

- Pacientes que llevaban menos de 5 años con la diabetes
- Pacientes que llevaban más de 5 años con la diabetes.

2.5.3.- Dosis de insulina (UI/kg/d):

Se calculó la dosis total de insulina en Unidades Internacionales por Kg de peso y día que precisaron para mantener sus glucemias dentro de límites normales durante los días previos a la realización del estudio.

Se distinguieron dos grupos: los que requirieron menos de 0,5 UI/Kg/d y aquellos que necesitaron más de esa cantidad.

2.5.4.- Glucemia (mg/dl):

La glucemia basal, tanto venosa como capilar, aporta información respecto al control inmediato de la diabetes. Fue determinada al diagnóstico y previa a la realización del presente estudio.

2.5.5.- Fructosamina (mg/dl):

Se basa en la determinación de proteínas séricas glicosiladas, fundamentalmente la albúmina. Dado que la albúmina tiene una vida media de 20 días, la cantidad de fructosamina refleja periodos de hiperglucemia durante unas pocas semanas previas, y por tanto se trata de un parámetro de control glucémico a corto plazo.

2.5.6.- Hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) (%):

Constituye un índice fidedigno del control de la glucemia a medio plazo. La HbA_{1c} es una fracción de la hemoglobina que lleva unida en la cadena beta la glucosa de forma no enzimática. La formación de HbA_{1c} es una reacción lenta que depende de la concentración de glucosa que predomina en la sangre y se mantiene durante toda la vida de los hematíes. Expresa el promedio de nivel de glucemia en los 2 a 3 meses anteriores.

Se recogió el valor de la HbA_{1c} al diagnóstico de la diabetes y la media aritmética de los últimos tres años previos a la realización del estudio (HbA_{1c} media). Aquellos pacientes que llevaban menos de tres años de evolución de la enfermedad, se realizó la media de los valores de HbA_{1c} que tuviera de los controles previos.

Se consideró un buen nivel de control glucémico cuando los valores de la HbA_{1c} estaban dentro de los límites normales para el laboratorio de referencia (5,5-7,7 %).

Así, se distinguieron dos grupos de diabéticos: los que tenían una HbA_{1c} media menor o mayor a 7,7%.

2.5.7.- Hormonas Tiroideas (T₄ libre y TSH):

De forma sistemática a todos los pacientes les fueron determinados las hormonas tiroideas para despistar la existencia de otra patología hormonal que pudiese afectar la mineralización ósea.

2.5.8.- Calcio total, Fósforo, Fosfatasa Alcalina:

Se tomaron de la historia clínica del paciente las determinaciones que estuviesen realizadas, como parámetros inespecíficos de mineralización ósea.

3. MATERIAL TECNICO:

3.1. TALLIMETRO (modelo HARPENDEN, casa Holtain):

Aparato compuesto por una pieza vertical adosada a la pared, en la que se desliza una pieza horizontal móvil que se coloca sobre la cabeza del niño explorado. En el tope móvil se sitúa el aparato que proporciona directamente la medida en centímetros y sus fracciones (milímetros).

3.2. BASCULA (modelo SECA):

Balanza con graduaciones fácilmente visibles con el objeto de evitar errores y que precisa fracciones de kilo de hasta 50 gramos.

3.3. REGISTROS GRAFICOS:

Con el objeto de permitir la comparación de nuestra población con otros estudios, tanto de carácter nacional como internacional, se utilizaron las gráficas de crecimiento percentiladas (peso, talla y velocidad de crecimiento) según sexo y edad por **Tanner y Whitehouse**²⁶¹.

La edad ósea se valoró comparando las imágenes radiológicas obtenidas al realizar al paciente una radiografía de mano y muñeca izquierda con los modelos de referencia recopiladas en el **atlas de Greulich y Pyle**²⁶⁸ hasta localizar uno con el mismo nivel de maduración.

3.4. ORQUIDOMETRO DE PRADER:

Se basa en la comparación del tamaño testicular con estándares volumétricos conocidos consistentes en una serie de ovoides de madera o de plástico montados en una cuerda y numerados según su volumen en centímetros cúbicos.

3.5. APARATO DE RAYOS X ESTANDAR:

Para valorar la madurez esquelética en los pacientes diabéticos se empleó la radiografía estándar de mano y muñeca izquierda. La mano se coloca con la palma hacia abajo, apoyada sobre la placa con los dedos ligeramente separados y el pulgar en su ángulo natural de rotación. El tubo de rayos X se ha centrado sobre el III metacarpiano con una distancia tubo-placa de 75 cm.

3.6. DETERMINACIONES ANALITICAS EN LOS DIABETICOS:

Las determinaciones plasmáticas de Calcio, Fósforo, Fosfatasa alcalina y Glucemia fueron efectuadas mediante el analizador automático **HITACHI 747**, y la Fructosamina mediante el analizador automático **TECHNICON RA-XT**.

La HbA_{1c} se analizó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC: High Performance Liquid Chromatography) con el cromatógrafo **Hi Auto A1c TM (HA 8121)**, disponible en el laboratorio central del Hospital Clínico San Carlos.

Las determinaciones de TSH y T₄ libre se realizaron por enzimoimmunoanálisis automatizado mediante el equipo **IMMUNO - I^R**, disponible en el Hospital Clínico.

3.7. DENSITOMETRO:

A todos los participantes del estudio se les realizó una densitometría con un densitómetro óseo Hologic QDR-1000/WTM de doble energía de rayos X (dual X-ray absorptiometry), pues es el método densitométrico de mejor fiabilidad y reproductibilidad de los que existen en la actualidad. El tiempo de realización del

estudio osciló entre cinco y ocho minutos. No se utilizó ningún tipo de sedación para realizar la densitometría. No se estudiaron niños menores de 3 años por su falta de colaboración para mantenerse inmóviles durante la exploración.

En poblaciones pediátricas en continuo crecimiento y con una altura cambiante, el contenido mineral óseo (CMO) está relacionado con el tamaño del hueso analizado y, por tanto, no es un parámetro que refleje únicamente la mineralización de la matriz ósea. La corrección del CMO por el volumen del hueso analizado (por ejemplo, una vértebra) sería un parámetro mucho más correcto de mineralización de la matriz. Sin embargo, al ser difícil valorar el volumen de cada hueso, el CMO se refiere a la superficie ósea valorada y los resultados se expresan como densidad mineral ósea (DMO) en gramos de hidroxiapatita por cm^2 (g/cm^2), reflejando este valor de una forma más adecuada el contenido mineral de la matriz ósea.

Es importante realizar un control de calidad periódico para controlar las posibles alteraciones dependientes de la máquina y errores sistemáticos. Con este fin se realizó un control de calidad diario utilizando un modelo o fantoma de columna lumbar, que consiste en un bloque de metacrilato con cuatro vértebras simuladas en su interior con cantidades conocidas de hidroxiapatita. El coeficiente de variación (precisión) de las imágenes del fantoma durante el estudio fue de 0.3 % (Figura 1).

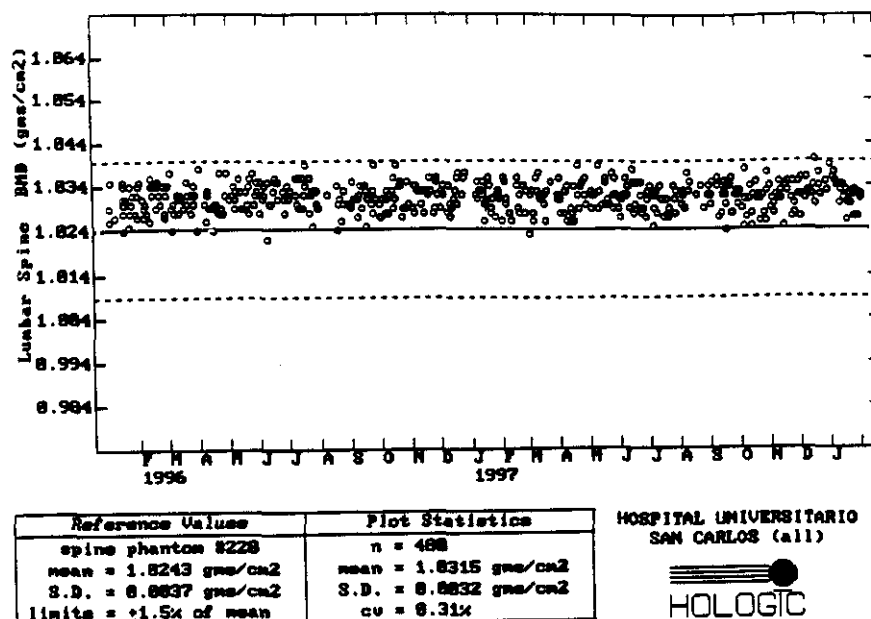


Figura 1: Coeficiente de variación obtenido durante todo el periodo de estudio.

Se estudiaron las vértebras L1 a L4 en posición anteroposterior, como exponentes del hueso trabecular, analizando cada vértebra por separado y en conjunto. El niño debe colocarse tendido sobre la mesa en decúbito supino. Para conseguir una separación óptima de las vértebras lumbares y reducir la lordosis lumbar, se colocaron bajo las piernas de los pacientes bloques de gomaespuma de diferente tamaño para mantener un ángulo cadera-mesa de 45° (Figura 2). El escáner progresa cefálicamente desde una línea media a unos dos cm por encima de la cresta iliaca hasta el límite inferior de D12.

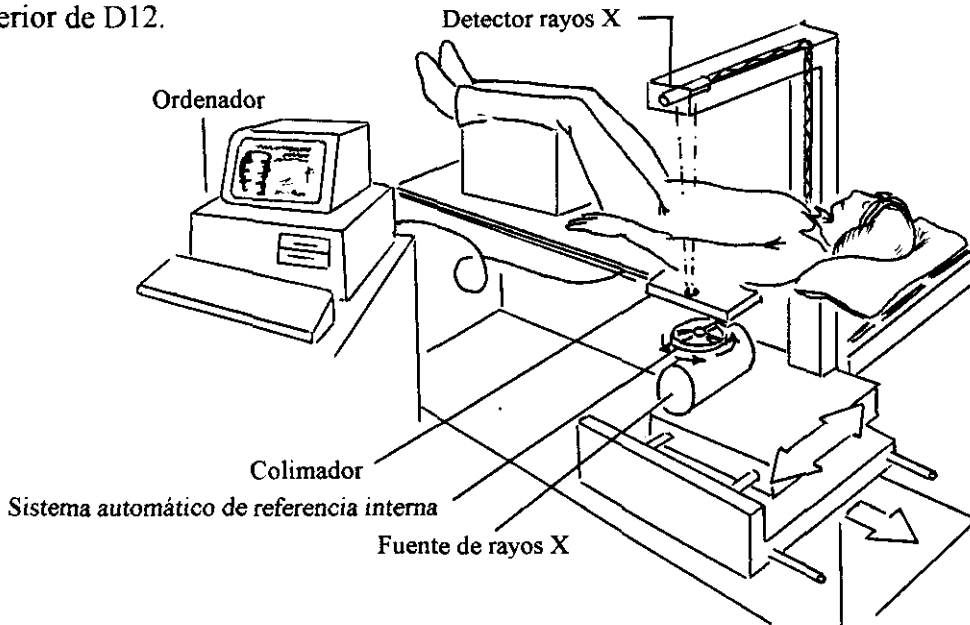


Figura 2: Esquema de colocación del paciente para realizar la densitometría de columna lumbar

Para el estudio del antebrazo el paciente debe estar sentado cómodamente en una silla de altura regulable, de manera que pueda colocar el antebrazo sobre la mesa de exploración en su eje longitudinal y contra un bloque de espuma casi transparente a los rayos X suministrado por la casa HOLOGIC manteniendo el codo flexionado a 105° y el hombro y el brazo en el mismo plano en relación a los rayos X²⁷⁰. Todo el antebrazo y la mano cerrada en forma de puño deben hacer contacto con el bloque (Figura 3). Se midió la distancia en cm desde la apófisis estiloides del cúbito hasta el olécranon, siendo la región a analizar el tercio distal de la longitud del antebrazo desde la apófisis estiloides. El escáner se inicia en el centro del antebrazo, desde unos 2 cm proximales al tercio distal hasta que aparece el final de la epífisis del radio (Figura 4).

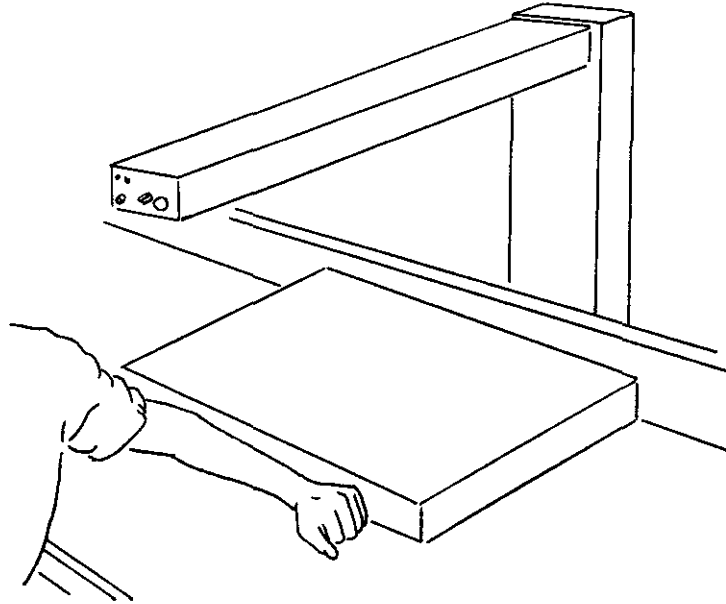


Figura 3: Esquema de colocación del paciente para realizar la densitometría de antebrazo.

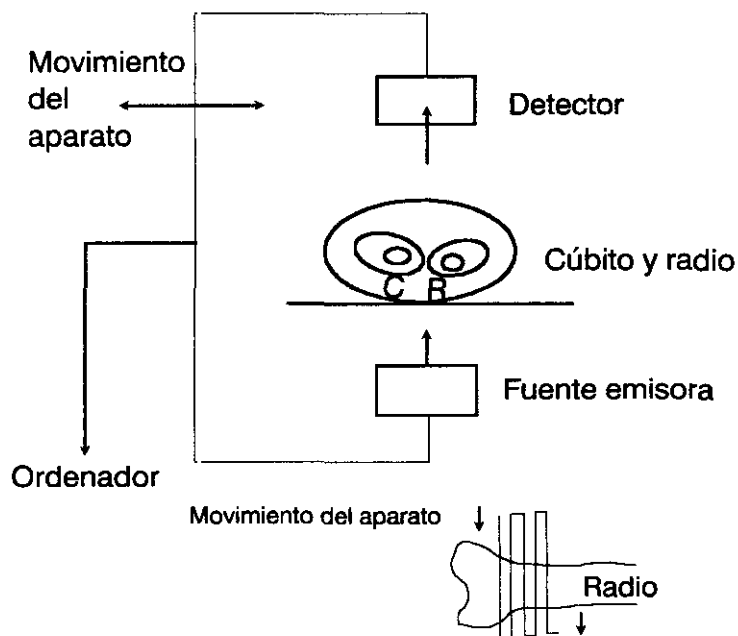


Figura 4: Esquema simplificado del funcionamiento de la absorciometría fotónica dual de rayos X en el antebrazo.

La densitometría de antebrazo permite el estudio de cada hueso por separado (radio y cúbito) así como la suma de ambos.

La ventaja de estudiar el antebrazo radica en la posibilidad de analizar en una región pequeña y de fácil acceso, ambos tipos de hueso: trabecular y cortical. Así, en el antebrazo se distinguen tres regiones de interés a analizar:

- **Tercio distal:** región de 20 mm de ancho centrada a una distancia igual a un tercio de la longitud del antebrazo medida desde el punto distal del cúbito. Contiene sobre todo *hueso cortical*.

- **Ultradistal:** región de 15 mm de longitud colocada proximal al final del platillo distal del radio. Contiene *hueso trabecular* fundamentalmente.

- **Región medio-distal:** entre la ultradistal y el tercio distal. Contiene una mezcla de *hueso trabecular y cortical*.

Una vez efectuada la densitometría de columna lumbar o de antebrazo, se seleccionaron las regiones de interés a analizar, siguiendo las instrucciones del manual del operador ²⁶⁹ y se valoraron los siguientes parámetros: **Area total** expresada en cm^2 , **contenido mineral óseo** total expresado en gramos de hidroxapatita (CMO), y **densidad mineral ósea** expresada en gramos de hidroxapatita por cm^2 (DMO). Esta última corrección debe siempre hacerse y particularmente en la población pediátrica en la cual el crecimiento es continuo y por lo tanto el tamaño del hueso a estudiar varía con el crecimiento.

En las figuras 5 y 6 aparecen las imágenes obtenidas en la pantalla del ordenador tras la realización y posterior análisis de las regiones de interés de columna lumbar y de antebrazo. En ambas imágenes se pueden distinguir tres partes:

- En la mitad izquierda de la pantalla aparece la imagen de la región analizada. En la columna lumbar se aprecia el límite de separación entre cada vértebra, y en el antebrazo las diferentes regiones: ultradistal, mediodistal y tercio distal, así como una línea de separación entre cúbito y radio.

- En la mitad superior derecha aparecen la fecha, los datos de filiación y antropométricos (peso y talla) así como el sexo y la raza del paciente estudiado. En el caso del antebrazo también aparece la longitud del mismo.

- En la mitad inferior derecha aparecen los datos numéricos de las diferentes regiones analizadas así como el total.

HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN CARLOS

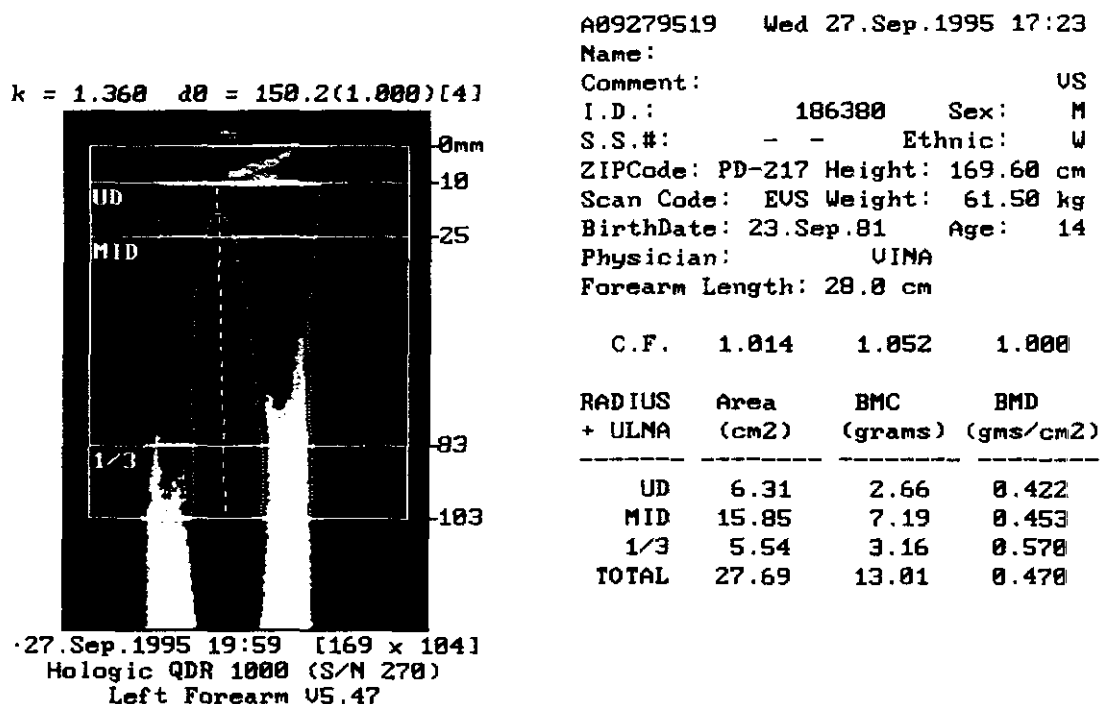


Figura 5: Imagen obtenida tras la realización y posterior análisis de una densitometría de antebrazo.

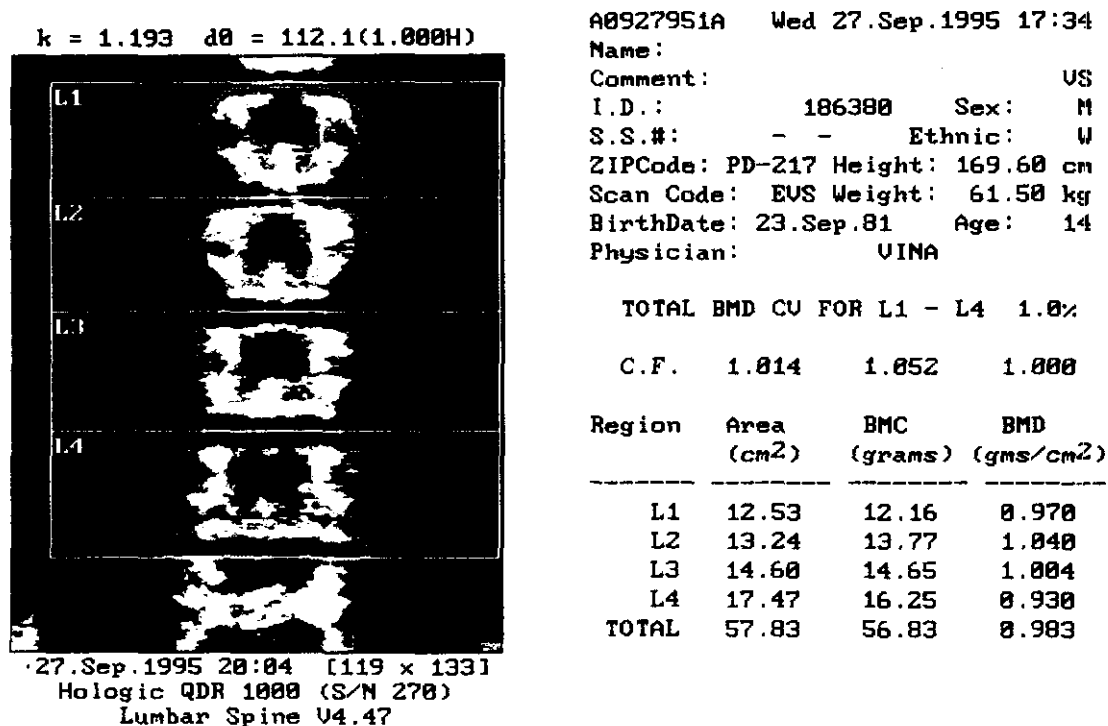


Figura 6: Imagen obtenida tras la realización y posterior análisis de una densitometría de columna lumbar.

Regiones analizadas:

La determinación de la densidad mineral ósea (DMO) mediante densitometría DXA permite, como se expuso previamente, estudiar esqueleto axial y periférico y por tanto, diferenciar entre hueso cortical y trabecular, según qué región sea analizada.

Como medida de hueso trabecular se ha tomado la DMO de la columna lumbar, de L1 a L4 y la región ultradistal del antebrazo (RCUD). Como representante de hueso cortical, la DMO del tercio distal del antebrazo (RC1/3). La región medio distal (RCMID) y total del antebrazo (RCtotal) están constituidas por una mezcla de hueso trabecular y cortical.

Consentimiento informado:

El estudio se llevó a cabo una vez obtenida la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Se informó a los padres, así como a los pacientes mayores y se obtuvo la autorización del familiar responsable, según el siguiente documento:

HOJA DE INFORMACIÓN Y AUTORIZACIÓN PARA PACIENTES CON ESTUDIOS DE DENSITOMETRÍA ÓSEA

Con el fin de llevar a cabo un estudio de la mineralización ósea en la población infantil, para evitar enfermedades óseas precoces y tardías, vamos a medir el contenido de calcio en el hueso de nuestros niños por medio de la densitometría ósea.

La Densitometría Dual de Rayos X es un método de imagen, inofensivo, que nos permite medir la cantidad de mineral óseo con muy bajo índice de radiación (<3 mRem), lo que equivaldría a la décima parte de la dosis recibida en una radiografía de tórax.

El estudio se realizará sobre antebrazo y/o columna lumbar y se caracteriza por:

- 1- Ser un método inofensivo.
- 2- Durar de 5 a 10 minutos.
- 3- No precisar medicación ni preparación previa alguna.

Dada la información presente autorizo a que se realice en mi hijo _____ dicho estudio.

Firma del paciente o
familiar responsable:

4. ANALISIS ESTADISTICO:

Se realizó un estudio transversal sobre la población de pacientes diabéticos y voluntarios sanos. Como variable dependiente se tomó la densidad mineral ósea determinada por DXA, y como variables independientes se estudiaron el resto de las variables (edad, sexo, talla, IMC, estadio puberal, ingesta de calcio, actividad física, etc).

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media y desviación estándar (DE) así como su intervalo de confianza del 95%.

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher en el caso de que más de un 25 % de los esperados fueran menores de 5.

Para el análisis entre pares de variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson (r) y el coeficiente de correlación parcial cuando se ajustó por otras variables. Se determinó el contraste de la hipótesis nula de que el coeficiente es igual a 0.

Se cuantificó la asociación lineal mediante un análisis de regresión lineal multivariante para predecir la densidad mineral ósea a partir de variables independientes como la edad, el sexo, el peso, la talla, el índice de masa corporal y el estadio puberal en sujetos sanos.

Se analizó el comportamiento de la variable dependiente, la densidad mineral ósea, en los dos grupos comparados, mediante el test de la t de Student para muestras independientes (en comparaciones de una variable con dos categorías) y/o el análisis factorial de la varianza. Mediante esta técnica se han evaluado las diferencias de medias debido al efecto individual o principal de cada factor y/o al efecto de sus interacciones. Se corrigió el efecto de comparaciones múltiples mediante el test a posteriori de Bonferroni. Se estiman los intervalos de confianza al 95% de la diferencia

de medias en valores absolutos y estas se reflejan en gráficos de barras de error. La normalidad de todas las variables estudiadas determina la utilización de test paramétricos.

Se estimaron los valores de la media, de una desviación estándar y de dos desviaciones estándares de la muestra de sujetos sanos por sexo y por grupos de edad. La edad fue categorizada en intervalos de dos años. Se compararon los valores observados en los sujetos diabéticos.

En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos (test de Kolmogorov-Smirnov) y se contrastó la hipótesis de homogeneidad de varianzas (F de Snedecor). En todos los contrastes de hipótesis se realizó la hipótesis nula con un error de tipo I o error alfa menor a 0,05.

El paquete estadístico utilizado para el análisis fue el SPSS para Windows versión 7.0.

V. RESULTADOS

V. RESULTADOS

1. CARACTERISTICAS DE LA POBLACION ESTUDIADA:

1.1. VOLUNTARIOS SANOS:

El grupo control lo formaron 246 voluntarios sanos. La distribución por sexos, edad media (desviación estándar) y rango de edad fue la siguiente:

- 111 varones, con edad media de 12,2 años (4,4) y un rango de 3,5 a 20,8 años.
- 135 mujeres, con edad media de 11,4 años (4,4) y un rango de 2,8 a 20,2 años.

Se analizaron diferentes parámetros recogidos a través de la anamnesis dirigida: edad gestacional, peso y longitud al nacimiento, tiempo de lactancia materna, administración de vitaminas durante el primer año de vida, hábitat, nivel socio-económico, ingesta estimada de calcio y grado de actividad física. Se realizó una somera exploración física en la que interesó especialmente el desarrollo puberal.

Se trata de una población en la que la distribución por edad y por estadio puberal es similar en ambos sexos ($p=0,172$ y $p=0,728$ respectivamente). La mayor parte de la población se encontraba en situación prepuberal (estadios I y II de Tanner), como se puede apreciar en la Tabla VIII.

Tabla VIII. Distribución por estadio puberal de la población control ($n = 246$).

	Varones	Mujeres	Total
Prepuberal	57 (51,4%)	62 (45,9%)	119 (48,4%)
Brote Puberal	33 (9,6%)	47 (34,8%)	80 (32,5%)
Postpuberal	21 (19%)	26 (19,2%)	47 (19,1%)
	111	135	246

No presentaron antecedentes obstétricos ni neonatales patológicos. El **peso** y la **longitud al nacimiento** se situaron en percentiles adecuados a su edad gestacional.

El 70,8% de los voluntarios sanos (n=178) fueron alimentados con **lactancia materna**. Sesenta y ocho (29,2%) recibieron fórmula adaptada desde el nacimiento, de los cuales, sólo 19 (7,7%) no percibieron además ningún tipo de **suplemento vitamínico** el primer año de vida.

La **actividad física** fue diferente por sexos, siendo las mujeres las menos activas. Globalmente, el 92% de los varones y el 79% de las mujeres realizaban una actividad física media o alta (≥ 3 h/semana) (Figura 7).

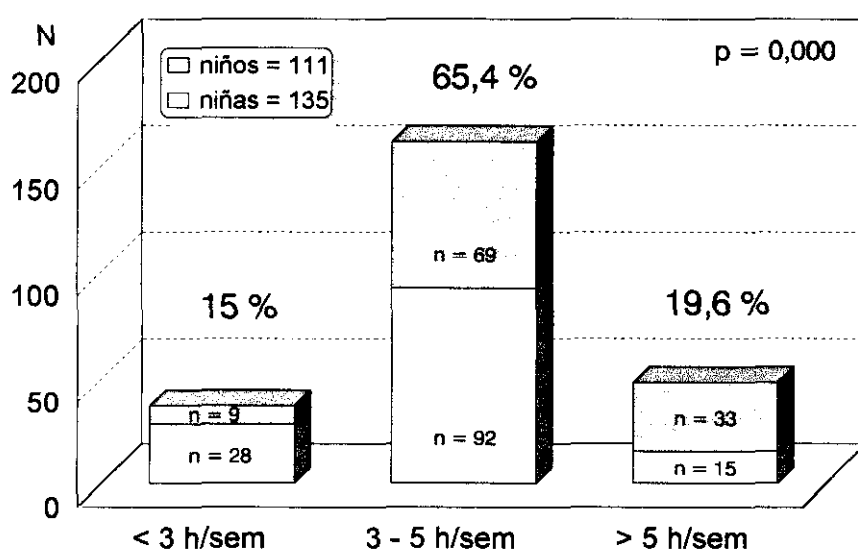


Figura 7: Actividad física según sexo. Voluntarios sanos (n = 246) p = 0,000

La **ingesta de calcio** resultó ser similar en varones y mujeres (p = 0,874), de manera que el 78% de los voluntarios sanos tomaban una dieta con más de 800 mg de calcio al día.

La mayor ingesta de calcio la realizaban los niños prepuberales y puberales (figura 8). Fueron las mujeres las que tenían una ingesta menor de calcio conforme avanzaba el estadio puberal, de forma que disminuía el porcentaje de las que tenían una ingesta elevada en calcio (de 48,4% en estadio prepuberal a un 19,2% en estadio pospuberal) y aumentaba el porcentaje de las mujeres que consumían poca leche y derivados (de un 16,1% a un 34,6% respectivamente). Este incremento lineal de

proporciones de ingesta de calcio por estadio puberal sólo apareció en mujeres ($p = 0,008$), no en los varones ($p = 0,85$).

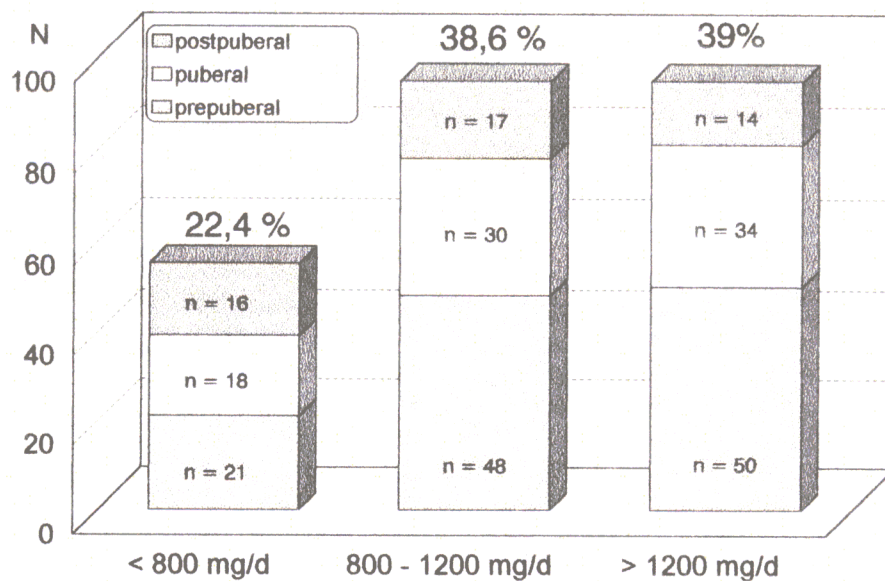


Figura 8: Ingesta de calcio según estadio puberal. Voluntarios sanos ($n = 246$)

Al relacionar IMC y edad decimal, se observa que, tal y como cabía esperar, el incremento de edad se acompaña de un incremento de IMC, lo que demuestra una correlación positiva de $r=0,69$ y $p=0,000$ (Figura 9).

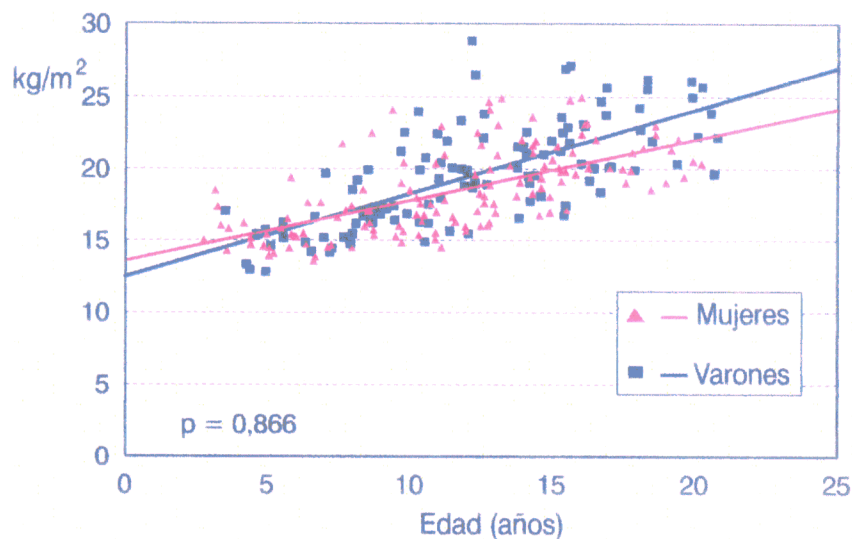


Figura 9: Índice de masa corporal (kg/m^2) según sexos. Sanos ($n=246$)

El 47% de la variabilidad de IMC viene explicado por la edad y sexo ($r^2=0,47$).

En conjunto, estas dos variables presentan una correlación del 69 % con la DMO ($r = 0,69$). Según el coeficiente estandarizado beta, la variable que más fuerza tiene es la **edad** (beta estandarizado = 0,67).

La ecuación de regresión lineal múltiple que explica esta relación es la siguiente:

$$\text{IMC} = 12,743 + 0,495 \text{ Edad} + 0,745 \text{ Sexo}.$$

Siendo: *Edad* = edad decimal (años); *Sexo*: varón = 1, mujer = 0.

1.2. PACIENTES DIABETICOS:

El grupo de diabéticos lo constituyeron un total de 45 pacientes. La distribución por sexos, edad media (desviación estándar) y rango de edad fue la siguiente:

- 18 varones, con edad media de 13,2 años (3,7) y un rango de 7,9 a 19,4 años.
- 27 mujeres, con edad media de 13,0 años (3,6) y un rango de 5,2 a 18,5 años.

El 46,7 % de los pacientes no presentaban **antecedentes personales** de interés. En el resto de los diabéticos, las **enfermedades asociadas** más frecuentes fueron los procesos virales en las semanas previas al diagnóstico de la enfermedad (en el 26,7%). Dos pacientes (4,4%) seguían un tratamiento sustitutivo con levotiroxina para corregir el hipotiroidismo secundario a una enfermedad tiroidea autoinmune.

En cuanto al tiempo de **lactancia materna** y a la administración de **vitaminas** durante el primer año de vida en el grupo diabético, un 80% (27 pacientes) recibieron lactancia materna. Un 20% (9 diabéticos) fueron alimentados desde el nacimiento con fórmula adaptada, de los cuales, seis (13,2%) recibieron vitamina D durante su primer año de vida.

El tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de 4,9 años (4), con un máximo de 12,91 años y un mínimo de 10 días. El 46,7% llevaban más de 5 años diagnosticados de diabetes.

No se encontraron diferencias significativas entre ambos sexos en relación a la edad decimal, la edad al diagnóstico, el tiempo de evolución, la talla, el peso, el IMC, la dosis de insulina, la glucemia y la hemoglobina glicosilada media (Tabla IX).

Unicamente se encontraron diferencias en la fructosamina y en la hemoglobina glicosilada previa a la realización de la densitometría, que fueron más elevadas en las mujeres diabéticas. La hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) al diagnóstico fue de 11,02% (2,52), oscilando entre 6 y 18 %. La HbA_{1c} media, resultante de la media aritmética de las HbA_{1c} realizadas en los últimos tres años, fue de 8,12% (1,74).

La dosis de insulina media que precisaron para mantener la glucemia fue de 0,77 UI/kg/d (0,20). Treinta y cinco pacientes precisaban más de 0,5 UI/kg/d.

Tabla IX. Variables cuantitativas analizadas en el grupo diabético (n = 45). Media (Desviación estándar) y nivel de significación estadística en ambos sexos.

	DIABETICOS			p
	Total (n = 246)	Varones (n = 18)	Mujeres (n = 27)	
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	
Edad decimal (años)	13,1 (3,6)	13,2 (3,7)	13,0 (3,6)	0,841
Edad al diagnóstico (años)	8,2 (3,9)	7,8 (3,6)	8,40(4,3)	0,617
Evolución (años)	4,9 (4,0)	5,3 (4,1)	4,6 (4,0)	0,537
Talla (cm)	150,7 (16,2)	152,5 (17,8)	149,6 (15,3)	0,562
Peso (kg)	45,0 (14,4)	45,4 (15,7)	44,7 (13,7)	0,887
IMC (kg/m ²)	19,4 (3,0)	19,3 (2,6)	19,5 (3,3)	0,866
Dosis insulina (UI/kg/d)	0,77 (0,2)	0,77 (0,2)	0,77 (0,2)	0,930
Glucemia (mg/dl)	191,1 (89,2)	176,4 (92,7)	200,8 (87,2)	0,374
Fructosamina (mg/dl)	391,8 (72,1)	356,5 (52,5)	414 (74,6)	0,008
HbA _{1c} actual (%)	7,6 (1,9)	6,9 (1,3)	8,0 (2,0)	0,047
HbA _{1c} Media (%)	8,1 (1,7)	7,7 (1,3)	8,4 (1,9)	0,165

El 62,2% de los diabéticos debutaron con síntomas cardinales (poliuria, polidipsia, pérdida de peso, polifagia, etc), y en los demás se realizó el diagnóstico en situación de cetoacidosis.

El grupo de diabéticos es una población homogénea ya que no se encontraron diferencias entre varones y mujeres al distribuir la población por estadio puberal, ingesta de calcio, actividad física, forma de inicio de la enfermedad, tiempo de evolución de la misma o por la dosis de insulina administrada. (Tabla X).

Tabla X. Características clínicas y de control metabólico en el grupo diabético.

	DIABETICOS			p
	TOTAL (n = 45) % (n)	Varones (n = 18) % (n)	Mujeres (n = 27) % (n)	
Estadio puberal: Prepuberal Brote puberal Postpuberal	40 % (18) 24 % (11) 36 % (16)	50 % (9) 28 % (5) 22 % (4)	33 % (9) 22 % (6) 44 % (12)	0,303
Ingesta de calcio: < 800 (mg/d) 800-1200 > 1200	33 % (15) 60 % (27) 7 % (3)	33 % (6) 56 % (10) 11 % (2)	33 % (9) 63 % (17) 4 % (1)	0,610
Actividad Física: < 3 (h/semana) 3 - 5 > 5	38 % (17) 50 % (22) 13 % (6)	33 % (6) 44 % (8) 22 % (4)	41 % (11) 52 % (14) 7 % (2)	0,358
Debut: Síntomas cardinales Cetoacidosis	62 % (28) 38 % (17)	72 % (13) 28 % (5)	56 % (15) 44 % (12)	0,351
Tiempo de evolución: < 5 años ≥ 5 años	53 % (24) 47 % (21)	44 % (8) 56 % (10)	59 % (16) 41 % (11)	0,374
HbA _{1c} media: < 7,7 % ≥ 7,7 %	49 % (22) 51 % (23)	67 % (12) 33 % (6)	37 % (10) 63 % (17)	0,195
Dosis insulina: < 0,5 UI/kg/d ≥ 0,5 UI/kg/d	22 % (10) 78 % (35)	22 % (4) 78 % (14)	22 % (6) 78 % (21)	1,000

1.3. COMPARACION DE LAS POBLACIONES SANA Y DIABETICA:

La muestra de población sana y la de pacientes diabéticos no ha diferido en su distribución por **estadio puberal de Tanner** (figura 10).

Al agrupar por **desarrollo puberal** se encuentra que existen diferencias entre ambas muestras, ya que el estadio pospuberal supone en sanos un 19,1 % mientras que en diabéticos un 35,6 %. Esta diferencia de proporciones en el estadio pospuberal se debe a las mujeres, que en el grupo de sanas supone un 19% y en el de diabéticas un 44% ($p = 0,028$) (Tablas VIII y X). En el resto de la población existe una distribución similar tanto de sexo como de estadio puberal.

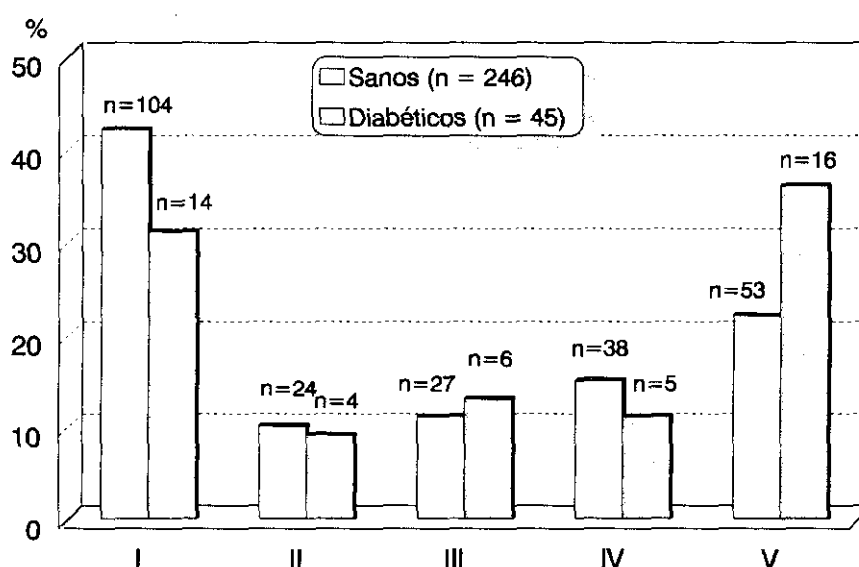


Figura 10: Proporción de cada estadio puberal de Tanner de la población estudiada ($p=0,285$)

En la tabla XI quedan reflejados los antecedentes personales analizados en sanos y diabéticos, y si existen diferencias significativas entre ambos, o por el contrario, ambas poblaciones se consideran comparables con respecto a dichas

Tabla XI. Variables analizadas en el grupo de estudio.

	Voluntarios sanos n = 246	Diabéticos n = 45	
<i>Variables cuantitativas</i>	<i>Media (DE)</i>	<i>Media (DE)</i>	p
Edad gestacional (semanas)	39,5 (1,27)	38,8 (2,6)	0,074
Peso al nacimiento (g)	3271 (468)	3337 (545)	0,399
Longitud al nacimiento (cm)	49,7 (1,64)	48,5 (2,45)	0,036
<i>Variables cualitativas</i>	<i>% (n)</i>	<i>% (n)</i>	
Sexo: Varones	45,1 % (111)	40 % (18)	0,625
Mujeres	54,9 % (135)	60 % (27)	
Vitaminas primer año vida	62,6 % (154)	64,4 % (29)	0,864
Lactancia materna > 1 mes	70,8 % (165)	80 % (36)	0,342
Nivel socioeconómico: Bajo	4,5 % (11)	17,7 % (8)	0,000
Medio	93,1 % (229)	66,7 % (30)	
Alto	2,4 % (6)	15,6 % (7)	
Hábitat: Urbano	79,7 % (196)	46,7 % (21)	0,000
Semiurbano	17,9 % (44)	44,4 % (20)	
Rural	2,4 % (6)	8,9 % (4)	
Ingesta calcio: < 800 mg/d	22,4 % (55)	33,3 % (15)	0,000
800-1200 mg/d	38,6 % (95)	60 % (27)	
> 1200 mg/d	39 % (96)	6,7 % (3)	
Actividad física: < 3 h/sem	15 % (37)	37,8 % (17)	0,001
3 - 5 h/sem	65,4 % (161)	48,9 % (22)	
> 5 h/sem	19,5 % (48)	13,3 % (6)	
Estadio puberal: Prepuberal	48,4 % (119)	40 % (18)	0,047
Brote puberal	32,5 % (80)	24,4 % (11)	
Postpuberal	19,1 % (47)	35,6 % (16)	

No existen diferencias significativas entre sanos y diabéticos en cuanto al tiempo de **lactancia materna** y a la administración de **vitaminas el primer año de vida**.

El 93 % de la población sana pertenecía a un nivel socioeconómico medio, y el 80 % vivían en la ciudad.

Entre los diabéticos existe una mayor proporción de pacientes con nivel socioeconómico bajo (18 %) que en los sanos, y la proporción de los que viven en la ciudad o en la periferia es similar.

La muestra de varones sanos y diabéticos difiere de forma significativa en cuanto al grado de **actividad física**. Los diabéticos practican deporte menos horas a la semana que el grupo control, aunque esta diferencia no es significativa en las mujeres ($p = 0,084$) (Figura 11 y Tabla X). De forma global, el 38 % de la población diabética hacen menos de tres horas semanales de ejercicio, frente a un 15 % en los sanos.

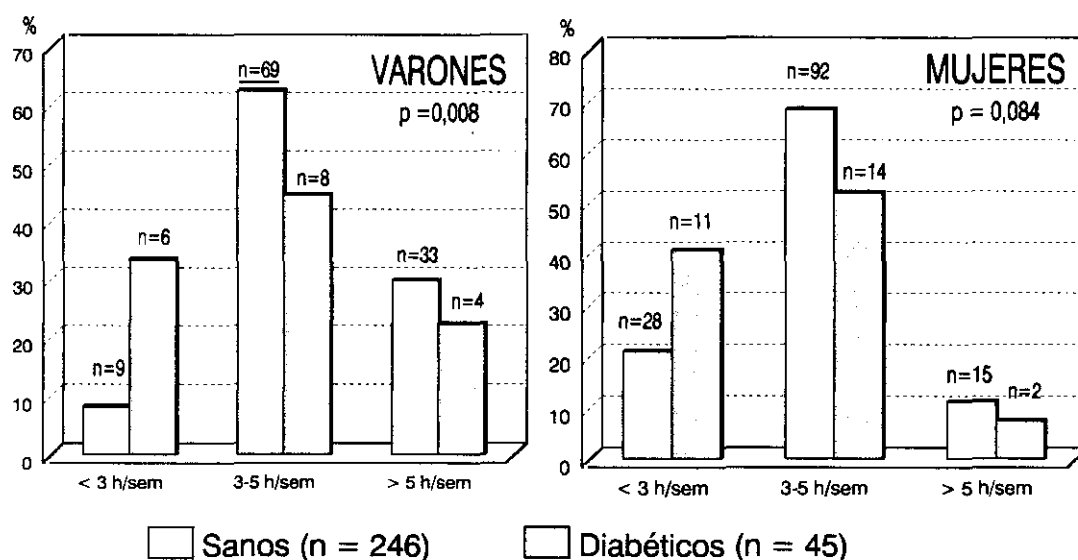


Figura 11. Actividad física por estadio puberal y sexo en voluntarios sanos y diabéticos.

En cuanto a la **ingesta de calcio** valorada a través de una encuesta dietética, se aprecia que la población diabética tiene un menor consumo de lácteos que el grupo control en todos los estadios puberales, pero esta diferencia es sólo significativa en los diabéticos prepuberales ($n = 18$), en los que el 33 % toman menos de 800 mg calcio/d, frente a un 18 % en los voluntarios sanos ($p = 0,011$).

Cuando se distribuye la población a estudio por sexo y por grupos de edad y se comparan los datos antropométricos, no se encuentran diferencias significativas entre sanos y diabéticos en talla ($p=0,073$), IMC ($p=0,61$) ni longitud del antebrazo ($p=0,12$), pero sí en peso ($p=0,048$). Sin embargo, estas diferencias desaparecen cuando se agrupa la muestra por estadio puberal o por Tanner en lugar de por grupos de edad, es decir, cuando se amplía el número de individuos en cada estrato.

En las tablas y figuras que se representan a continuación se muestran los diferentes datos antropométricos de la población estudiada, por grupos de edad, por estadio puberal o por estadio de Tanner y si existen diferencias por sexos.

1.3.1 Talla en voluntarios sanos y pacientes diabéticos (Tablas XII-XIV y Figura 12):

No se encontraron diferencias de talla entre el grupo control y los diabéticos. El mayor incremento de talla se produce en las edades que acompañan al desarrollo puberal, en el paso del estadio puberal I al II y en el del estadio II al III de Tanner, o lo que es lo mismo, en el paso del estadio prepuberal al brote puberal.

Tabla XII. Talla (cm) en la población estudiada, por grupos de edad. Media, desviación estándar (DE) y número de individuos (n). $p = 0,073$.

Edad (años)	VARONES						MUJERES					
	SANOS			DIABÉTICOS			SANAS			DIABÉTICAS		
	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	n
≤ 4	106.7	5.1	6				99.4	5.8	11			
5-6	116.1	7.6	8				113	5.5	16	111.3	9	2
7-8	127.6	6.7	17	131.6	3.8	3	127.2	6.1	15	130.1	2.6	2
9-10	136.8	4.7	15	135.4	10	3	138.4	7.3	19	139		1
11-12	149.7	9.5	18	147.5	4.3	4	152.3	8.1	23	148.7	6.7	9
13-14	168.2	6.9	13	160.9	4.6	2	161.7	4.8	20	156.6	3.6	4
15-16	172.2	7.8	18	161.6	1.1	2	163	4	16	161.9	6.8	6
17-18	174.3	3.9	8	176.8	3	2	163.5	4.7	10	160.3	7.2	3
≥ 19	173.2	7.1	8	177.4	6.1	2	162	6	5			

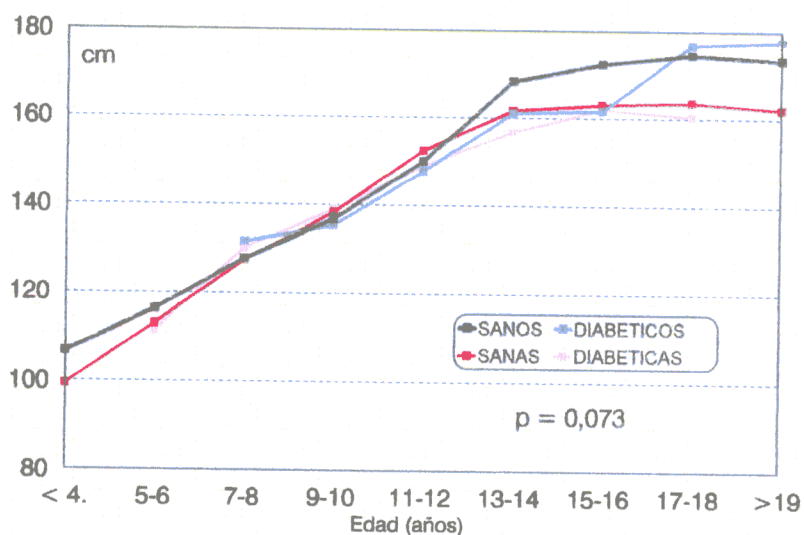


Figura 12: Valores medios de talla (cm) en sanos y diabéticos por grupos de edad y sexo.

Tabla XIII. Talla (cm) en la población estudiada, por estadio puberal de Tanner. Media, desviación estándar (DE) y número de individuos (n). $p = 0,061$.

TAN NER	VARONES						MUJERES					
	SANOS			DIABÉTICOS			SANAS			DIABÉTICAS		
	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	n
I	127.3	13.3	48	138.3	9.5	9	120.5	15.4	56	126.2	15.1	5
II	148	9.7	16				140.5	7.8	8	144.7	9.6	4
III	164.8	1.5	7	157	9.6	3	153.7	8.1	20	151.8	8	3
IV	170.6	8.1	14	160	3.4	2	161.8	4.8	24	150.2	8	3
V	174.3	5.8	26	177.1	3.9	4	162.8	4.6	27	160.2	6.2	12

Tabla XIV. Talla (cm) en la población estudiada, por estadio puberal. Media, desviación estándar (DE) y número de individuos (n). $p = 0,38$.

Estadio puberal	VARONES						MUJERES					
	SANOS			DIABÉTICOS			SANAS			DIABÉTICAS		
	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	n
Prepuberal	130.3	14.5	57	138.3	9.5	9	122.7	15.9	63	134.4	15.6	9
Puberal	165.7	10.8	33	158.2	7.2	5	157.9	7.7	46	151	7.2	6
Postpuberal	174.2	6.3	21	177.1	3.9	4	162.9	4.7	26	160.2	6.2	12

1.3.2. Peso en voluntarios sanos y pacientes diabéticos (Tablas XV-XVII, Figura 13)

Tabla XV. Peso (kg) en la población estudiada, por grupos de edad. Media, desviación estándar (DE) y número de individuos (n). $p = 0,048$.

Edad (años)	VARONES						MUJERES					
	SANOS			DIABÉTICOS			SANAS			DIABÉTICAS		
	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	n
≤ 4	16.5	1.8	6				15.6	1.7	11			
5-6	20.7	2.6	8				20	4	16	19	5	2
7-8	27.4	4.4	17	30.7	8.4	3	27.7	5.1	15	30	2.1	2
9-10	35.2	7	15	31.1	4.7	3	33.4	5.9	19	42.9		1
11-12	46.5	10.7	18	36.6	2.4	4	43.5	8.2	23	39.4	5	9
13-14	56.7	7.7	13	53.5	6.4	2	52.4	5.9	20	44	6.5	4
15-16	65.6	10.3	18	53	8.1	2	56.3	5.1	16	59.2	6.1	6
17-18	68.4	6.7	8	68.9	6.2	2	54.6	4.1	10	60	13.8	3
≥ 19	69.3	7.8	8	66.7	2.5	2	54.2	3	5			

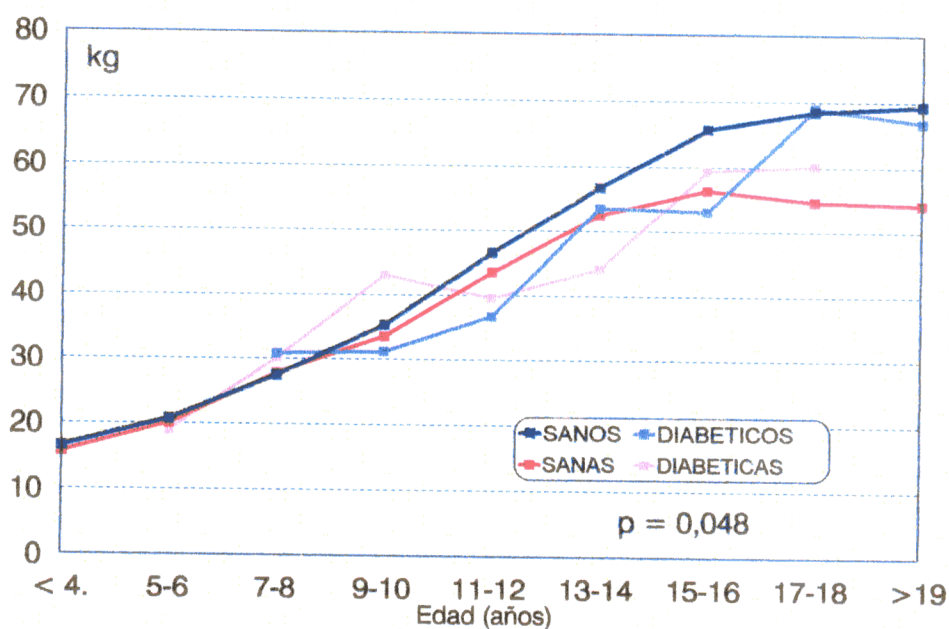


Figura 13: Valores medios de peso (kg) en sanos y diabéticos por grupos de edad y sexo.

Al analizar si los diabéticos tenían un peso diferente a los del grupo control, se encontró que si se dividía la población por intervalos de edad, se hallaban diferencias de peso en los varones de hasta 10 kg en el intervalo de los 11-12 años y de 12 kg a los 15-16 años (Tabla XV). Sin embargo, estas diferencias se atenúan y dejan de ser significativas al reunir la población en grupos más numerosos, como por estadio puberal de Tanner o al valorar su desarrollo puberal en tres categorías: prepuberal, puberal o pospuberal (Tablas XVI y XVII y Figura 13).

Tabla XVI. Peso (kg) en la población estudiada, por estadio puberal de Tanner. Media, desviación estándar (DE) y número de individuos (n). $p = 0,44$.

TAN NER	VARONES						MUJERES					
	SANOS			DIABÉTICOS			SANAS			DIABÉTICAS		
	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	n
I	28.6	10	48	32.8	5.8	9	24.9	8.4	56	31.2	12.3	5
II	45.3	10.7	16				32.7	7.3	8	36.5	8.6	4
III	52.1	4.3	7	47.3	10.7	3	43.7	7.4	20	38.7	4.2	3
IV	60.8	7	14	53.9	6.9	2	52.8	5.9	24	48.4	2.3	3
V	69.3	8.4	26	67.8	4.1	4	55.9	4.2	27	56.2	9.6	12

Tabla XVII. Peso (kg) en la población estudiada, por estadio puberal. Media, desviación estándar (DE) y número de individuos (n). $p = 0,62$.

Estadio Puberal	VARONES						MUJERES					
	SANOS			DIABÉTICOS			SANAS			DIABÉTICAS		
	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	n
Prepuberal	31.1	11.7	57	32.8	5.8	9	25.5	8.3	63	33.5	10.5	9
Puberal	57	10.2	33	49.9	9.1	5	48.8	7.8	46	38.5	3	6
Postpuberal	69.7	8.7	21	67.8	4	4	56	4.2	26	56.2	9.6	12

1.3.3. Índice de masa corporal en voluntarios sanos y pacientes diabéticos (Tablas XVIII a XX y Figura 14):

Tabla XVIII. Índice de masa corporal (kg/m^2) en la población estudiada, por grupos de edad. Media, desviación estándar (DE) y número de individuos (n). $p = 0,61$.

Edad (años)	VARONES						MUJERES					
	SANOS			DIABÉTICOS			SANAS			DIABÉTICAS		
	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	n
≤ 4	14.5	1.8	6				15.7	1.3	11			
5-6	15.3	0.8	8				15.5	1.6	16	15.2	1.6	2
7-8	16.7	1.7	17	20.4	3.4	3	17	2.4	15	17.7	1.9	2
9-10	18.7	2.8	15	16.9	0.9	3	17.4	2.3	19	22.2		1
11-12	20.5	3.4	18	16.8	1	4	18.7	2.9	23	17.9	2.2	9
13-14	20	1.8	13	20.6	1.2	2	20.1	2.3	20	18	3.2	4
15-16	22.1	3	18	20.3	2.8	2	21.2	2.1	16	22.5	0.8	6
17-18	22.6	2.5	8	22	1.2	2	20.5	1.5	10	23.2	3.4	3
≥ 19	23.1	2.4	8	21.2	0.7	2	20.8	1	5			

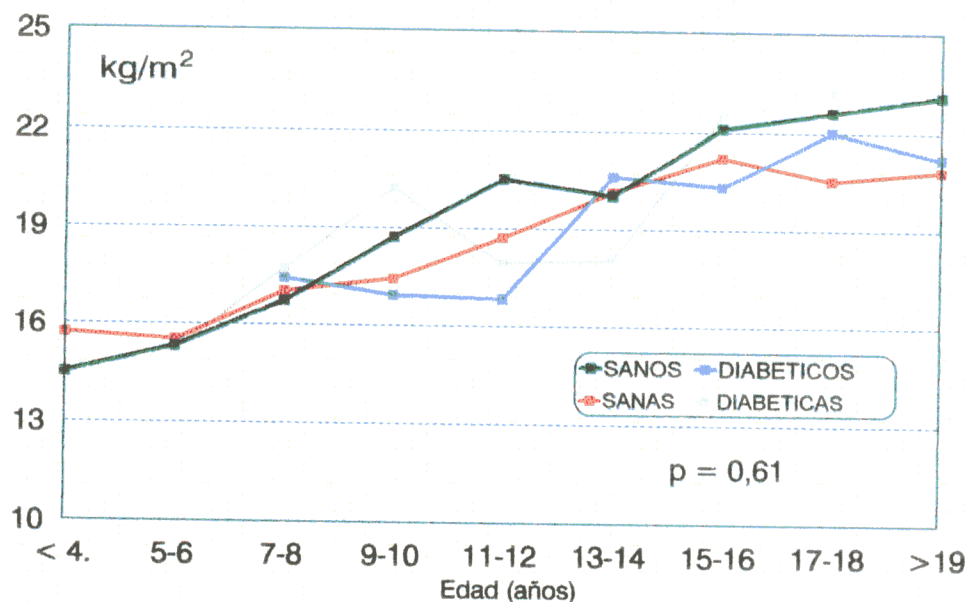


Figura 14: Valores medios de índice de masa corporal (Kg/m^2) en sanos y diabéticos por intervalos de edad y sexo.

En cuanto a las diferencias que se encontraron de IMC entre sanos y diabéticos, tanto al agrupar a la población por grupos de edad o según su desarrollo puberal, no son significativas, esto es, que no se puede asegurar que las diferencias encontradas no sean iguales a 0 (Tablas XVIII a XX y Figura 14).

Tabla XIX. Índice de masa corporal en la población estudiada, por estadio puberal de Tanner. Media, desviación estándar (DE) y número de individuos (n). $p = 0,94$.

TANNER	VARONES						MUJERES					
	SANOS			DIABÉTICOS			SANAS			DIABÉTICAS		
	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	n
I	17.1	2.9	48	18	2.6	9	16.6	2.2	56	18.7	3.5	5
II	20.4	2.9	16				16.4	2.6	8	17.2	2.4	4
III	19.2	1.7	7	19	2.3	3	18.5	2.6	20	16.7	0.6	3
IV	21	2.7	14	21	1.8	2	20.2	2.3	24	17.1	1.7	3
V	22.8	2.5	26	21.6	0.9	4	21.1	1.7	27	21.8	2.7	12

Tabla XX. Índice de masa corporal en la población estudiada, por estadio puberal. Media, desviación estándar (DE) y número de individuos (n). $p = 0,92$.

Estadio Puberal	VARONES						MUJERES					
	SANOS			DIABÉTICOS			SANAS			DIABÉTICAS		
	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	n
Prepuberal	17.6	3.1	57	18	2.6	9	16.5	2.1	63	18.1	3	9
Puberal	20.6	2.7	33	19.8	2.1	5	19.5	2.5	46	16.9	1.2	6
Postpuberal	23	2.6	21	21.6	0.9	4	21.1	1.7	26	21.8	2.7	12

1.3.4. Longitud del antebrazo en voluntarios sanos y pacientes diabéticos (Tablas XXI a XXIII y Figura 15):

Tabla XXI. Longitud del antebrazo (cm) en la población estudiada, por grupos de edad. Media, desviación estándar (DE) y número de individuos (n). $p = 0,12$.

Edad (años)	VARONES						MUJERES					
	SANOS			DIABÉTICOS			SANAS			DIABÉTICAS		
	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	n
≤ 4	14.7	0.8	6				13.7	1.6	11			
5-6	16.7	1.4	8				15.7	2	16	15.7	1.8	2
7-8	18.8	1.5	17	20.2	1.5	3	19.3	1.8	15	21.2	2.5	2
9-10	20.8	1.6	15	20.7	1.9	3	20.7	1.9	19	20.0		1
11-12	23.5	1.9	18	23.6	1	4	23.6	1.6	23	22.7	1	9
13-14	26.7	1.5	13	24.5	0.7	2	25.0	1.2	20	23.9	1.1	4
15-16	27.7	1.3	18	25.0	0.1	2	25.2	1.2	16	25.0	1.2	6
17-18	27.8	1.1	8	28.0	0.2	2	25.8	0.6	10	25.7	1	3
≥ 19	27.7	1.8	8	28.5	0.7	2	26.0	1	5			

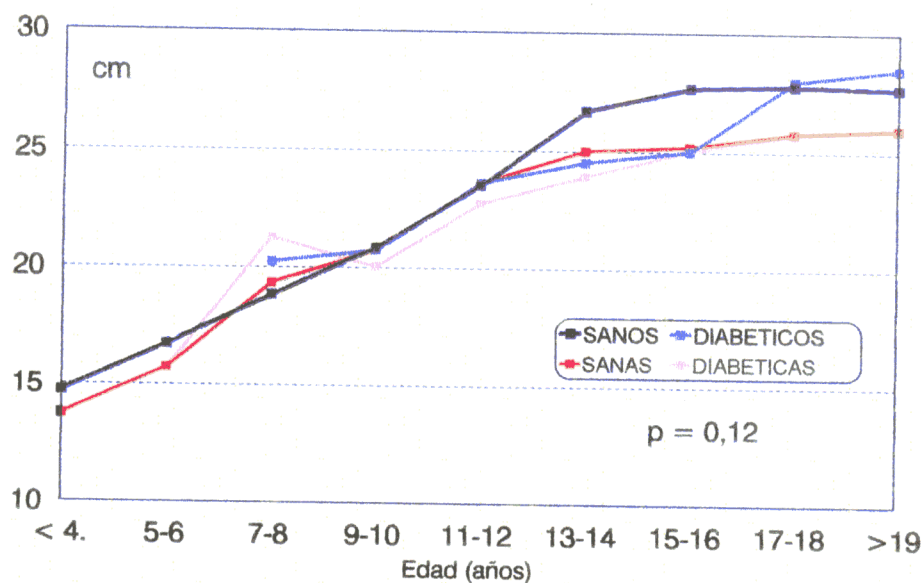


Figura 15: Valores medios de longitud del antebrazo (cm) en sanos y diabéticos por grupos de edad y sexo.

Por último, se estudió si el tamaño del antebrazo era similar entre sanos y diabéticos, sin encontrar de nuevo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla XXII. Longitud del antebrazo (cm) en la población estudiada, por estadio puberal de Tanner. Media, desviación estándar (DE) y número de individuos (n). $p=0,60$.

TAN NER	VARONES						MUJERES					
	SANOS			DIABÉTICOS			SANAS			DIABÉTICAS		
	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	n
I	18.8	2.8	48	21.7	2.2	9	17.6	3.3	56	18.6	2.9	5
II	23.4	2.1	16				21.1	1.5	8	22.5	0.7	4
III	25.6	0.7	7	23.8	2	3	23.8	1.6	20	22.7	0.6	3
IV	27.1	1	14	24.5	0.7	2	25.1	1.2	24	24.2	1.4	3
V	28.1	1.4	26	28.2	0.5	4	25.5	1.1	27	24.8	1.3	12

Tabla XXIII. Longitud del antebrazo (cm) en la población estudiada, por estadio puberal. Media, desviación estándar (DE) y número de individuos (n) $p = 0,39$.

Estadio Puberal	VARONES						MUJERES					
	SANOS			DIABÉTICOS			SANAS			DIABÉTICAS		
	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	n
Prepuberal	19.5	3.1	57	21.7	2.2	9	18.0	3.3	63	20.3	2.9	9
Puberal	26.3	2.1	33	24.1	1.5	5	24.5	1.6	46	23.4	1.3	6
Postpuberal	28.0	1.5	21	28.2	0.5	4	25.6	1	26	24.8	1.3	12

2. ESTUDIO DE MINERALIZACION:

2.1. DENSIDAD MINERAL OSEA EN VOLUNTARIOS SANOS:

En la población sana se determinó qué porción de las analizadas tenían una mayor correlación con la región estudiada, tanto a nivel de la columna lumbar L1-L4 como a nivel del antebrazo. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Existe una buena correlación entre la DMO de L1-L4 y la de cada una de las vértebras por separado, con coeficientes de correlación r que varían desde 0,982 a 0,992, siendo el mayor el correspondiente a L3. Por lo tanto, en caso de elegir la vértebra más representativa de la columna lumbar L1-L4, debería elegirse L3.

Asimismo existe una correlación excelente entre la DMO de las diferentes regiones del antebrazo (RCUD, RC1/3, RCMID, RCtotal) y las homólogas del radio tomado de forma aislada (RUD, R1/3, RMID, Rtotal), con coeficientes de correlación r que oscilan entre 0,990 y 0,995. En este trabajo han sido seleccionadas las medidas de cúbito y radio juntos para realizar las curvas de normalidad y posteriormente las diferentes comparaciones con el grupo de diabéticos.

En antebrazo, la zona medio distal (RCMID) es la que presenta mayor correlación con la DMO total del mismo ($r = 0,995$). Por tanto, ésta podría ser la región a estudiar en los casos que no se pudiera disponer del análisis de todo el antebrazo.

En el presente estudio se ha podido realizar en el 100 % de los casos la densitometría completa, tanto de columna lumbar como de antebrazo.

La región del antebrazo cuya DMO correlaciona mejor con la columna lumbar es la zona ultradistal (RC UD), con un coeficiente de correlación $r = 0,63$ ($p = 0,000$), controlando por estadio puberal y por sexo. Ambas localizaciones son ricas en hueso trabecular, y por tanto las más expuestas a cambios metabólicos óseos.

Posteriormente fueron determinados los coeficientes de correlación entre la edad, el peso, la talla, el IMC y la longitud del antebrazo (L. Antebr.) con las diferentes

DMO tanto en columna lumbar (L1-L4) como en antebrazo (Tabla XXIV).

Tabla XXIV. Coeficientes de correlación (r) de las diferentes DMO con edad, peso, talla, IMC y longitud del antebrazo.

	Edad	Talla	Peso	IMC	L. Antebr.
DMO L1L4	0,888	0,772	0,847	0,633	0,812
DMO RCUD	0,793	0,698	0,814	0,653	0,753
DMO RC13	0,919	0,810	0,892	0,662	0,885
DMO RCMID	0,892	0,761	0,863	0,688	0,825
DMO RCtotal	0,898	0,767	0,870	0,676	0,842

IMC: Índice de masa corporal; L. Antebr: longitud del antebrazo; DMO: Densidad Mineral Ósea; L1L4: columna lumbar; RCUD: región ultradistal del antebrazo; RC1/3: tercio distal del antebrazo; RC MID: región medio-distal del antebrazo; RCtotal: antebrazo.

Al separar la población por sexos, se encontró una correlación positiva estadísticamente significativa entre DMO y el resto de las variables, es decir, que a medida que aumentaba la edad, el peso, la talla, el IMC o la longitud del antebrazo, iban aumentando las diferentes DMO.

De ellas, la **edad** fue la variable que mayor correlación presentó con las distintas DMO. La variable antropométrica que mejor se ha correlacionado con la DMO es el **peso** (coeficiente de correlación " r " de 0,81 a 0,89)

A continuación se describen los resultados obtenidos del análisis de la densidad mineral ósea en voluntarios sanos en esqueleto axial (columna lumbar) y periférico (antebrazo izquierdo).

2.1.1 Densidad Mineral ósea en Columna Lumbar:

Al comparar las medias de las diferentes DMO entre varones y mujeres, no se encontraron diferencias en columna lumbar ($p = 0,496$). Sin embargo, las medias son diferentes por sexos en el antebrazo ($p = 0,000$ a $0,016$).

Las medias de DMO en columna lumbar difieren por estadio puberal ($p=0,000$), pasando de $0,626 \text{ g/cm}^2$ en período prepuberal a $0,884 \text{ g/cm}^2$ en pleno brote puberal y a $1,025 \text{ g/cm}^2$ cuando ya han finalizado el desarrollo puberal, lo cual supone un incremento de masa ósea del 29,2% y del 13,8% respectivamente.

No se encontraron diferentes DMO en columna lumbar al diferenciar por sexos, administración de vitaminas durante el primer año de vida, tiempo de lactancia materna, nivel socioeconómico, hábitat, grado de actividad física o ingesta de calcio ($p > 0,05$). El sexo y la actividad física están próximos de la significación estadística ($p = 0,086$ y $p = 0,092$ respectivamente).

Es decir, la DMO va aumentando conforme avanza el estadio puberal. Sin embargo, dentro de un mismo estadio puberal no hay diferentes DMO según el grado de actividad física que se realice.

Durante el brote puberal la DMO es más elevada conforme va aumentando el número de horas que dedican a la semana a la realización de algún deporte (Figura 16), pasando de una DMO de $0,829 \text{ g/cm}^2$ los que realizan menos de tres horas a $0,871 \text{ g/cm}^2$ los que realizan entre tres y cinco horas y a $0,934 \text{ g/cm}^2$ los que hacen más de cinco horas semanales de deporte. Estos incrementos de masa ósea suponen un 4,8% y un 6,75% respectivamente, pero estas diferencias no se consideran estadísticamente significativas.

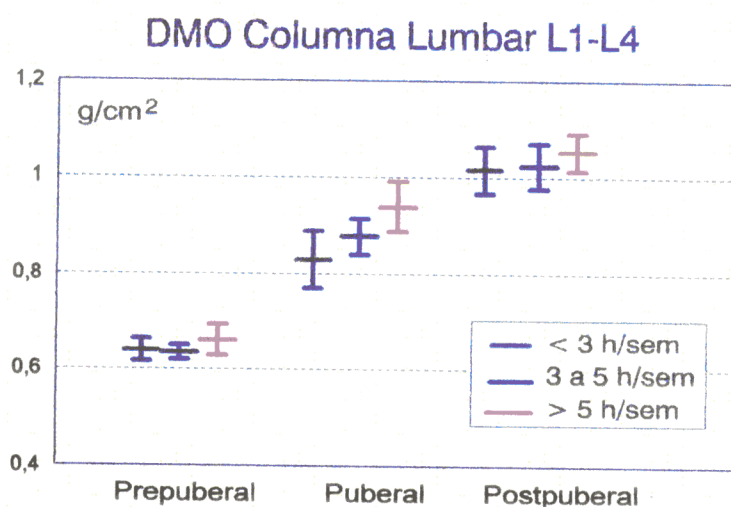


Figura 16: IC 95% DMO en columna lumbar L1L4 en voluntarios sanos ($n=246$) por estadio puberal y grado de actividad física.

Únicamente existe diferente DMO entre varones y mujeres durante el brote puberal presentando una DMO los varones de $0,907 \text{ g/cm}^2$ y de $0,867 \text{ g/cm}^2$ las mujeres (Figura 17).

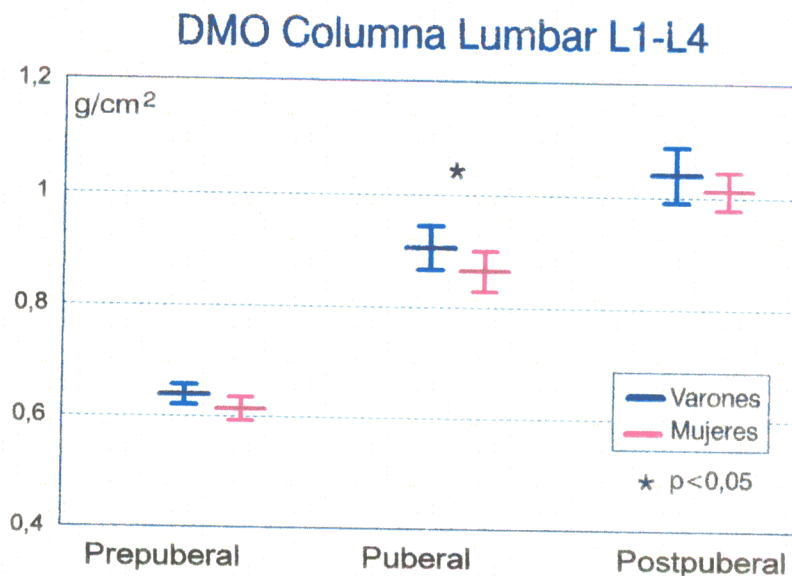


Figura 17: IC 95% DMO en columna lumbar L1-L4 en voluntarios sanos (n=246) según estadio puberal y sexo.

Se ha cuantificado la influencia de las variables edad, peso, talla, estadio puberal en la DMO de columna lumbar L1-L4 mediante el análisis de regresión lineal multivariante para predecir a partir de dichas variables independientes, el valor de la DMO en columna lumbar.

El 81 % de la variabilidad de la DMO en columna lumbar viene determinada por las variables edad, peso y estadio puberal ($r^2=0,812$). En conjunto, estas tres variables presentan una correlación del 90 % con la DMO ($r=0,903$). Según el coeficiente estandarizado beta, la variable que más fuerza tiene es el **peso** (beta estandarizado = 0,475). Así, la ecuación de regresión lineal múltiple que explica esta relación es la siguiente:

$$\text{DMO L1-L4} = 0,402 + 0,021 \text{ Edad} + 0,065 \text{ Estadio Puberal} + 0,0022 \text{ Peso}.$$

Siendo: *Edad* = edad decimal; *Estadio puberal* 0=prepuberal, 1=puberal, 2=pospuberal; *Peso* = peso en kg.

En las siguientes tablas se exponen las medias y desviación estándar de las DMO de columna lumbar en varones y mujeres sanas por intervalos de edad, estadio puberal y Tanner.

Como se puede apreciar, existe un aumento progresivo de DMO conforme avanza la edad, estadio puberal o estadio de Tanner, similar en ambos sexos. El mayor incremento de masa ósea se produce durante el brote puberal, algo más precoz en niñas que en niños, pero el pico de masa ósea que alcanzan es similar en ambos sexos.

En las mujeres, en el intervalo de edad 11-12 años, se aprecia que la DMO en columna lumbar es un 7,9 % superior a la de los varones. Esta diferencia de masa ósea va disminuyendo conforme avanza la edad, igualándose prácticamente a partir de los 14 años (Tabla XXV, figuras 19 y 20).

Estas diferencias por sexo no aparecen al agrupar la población según su grado de desarrollo puberal, ya sea valorado por Tanner o por estadio puberal (Tablas XXVI y XXVII), presentando las mujeres una DMO algo menor que los varones.

Tabla XXV: Densidad mineral ósea de Columna Lumbar L1-L4 en voluntarios sanos (n = 246). Media, desviación estándar (DE) y número de individuos (n) por cada grupo de edad. $p = 0,504$.

Edad (años)	VARONES			MUJERES		
	Media	DE	n	Media	DE	n
≤ 4	0.547	0.043	6	0.548	0.045	11
5 - 6	0.598	0.064	8	0.571	0.058	16
7 - 8	0.615	0.054	17	0.601	0.045	15
9 - 10	0.680	0.057	15	0.690	0.093	19
11 - 12	0.727	0.059	18	0.785	0.108	23
13 - 14	0.907	0.103	13	0.919	0.104	20
15 - 16	0.985	0.099	18	0.990	0.097	16
17 - 18	1.030	0.104	8	0.995	0.082	10
≥ 19	1.071	0.116	8	1.077	0.096	5

Tabla XXVI: Densidad mineral ósea de Columna Lumbar L1-L4 en voluntarios sanos (n = 246). Media, desviación estándar (DE) y número de individuos (n) por estadio puberal de Tanner. $p = 0,019$

TANNER	VARONES			MUJERES		
	Media	DE	n	Media	DE	n
I	0.631	0.073	48	0.603	0.078	56
II	0.729	0.080	16	0.710	0.093	8
III	0.843	0.073	7	0.802	0.123	20
IV	0.941	0.089	14	0.919	0.104	24
V	1.044	0.103	26	1.015	0.085	27

Tabla XXVII: Densidad mineral ósea de Columna Lumbar L1-L4 en voluntarios sanos (n = 246). Media, desviación estándar (DE) y número de individuos (n) por estadio puberal. $p = 0,021$.

Estadio Puberal	VARONES			MUJERES		
	Media	DE	n	Media	DE	n
Prepuberal	0.638	0.071	57	0.615	0.086	63
Puberal	0.907	0.113	33	0.867	0.128	46
Postpuberal	1.040	0.114	21	1.013	0.087	26

El mayor incremento de masa ósea se observa en el paso del estadio prepuberal al de brote puberal (29,7% en varones y 29% en mujeres). En el paso al estadio pospuberal, el incremento de masa ósea es de un 12,8% y de un 14,4% en varones y mujeres respectivamente (Tabla XXVII).

En la figura 18 aparecen las diferentes DMO de columna lumbar L1L4 de los voluntarios sanos estudiados representado en forma de nube de puntos. Como se puede observar, las rectas de regresión lineal están prácticamente superpuestas, lo cual apoya el que no se encuentren diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos.

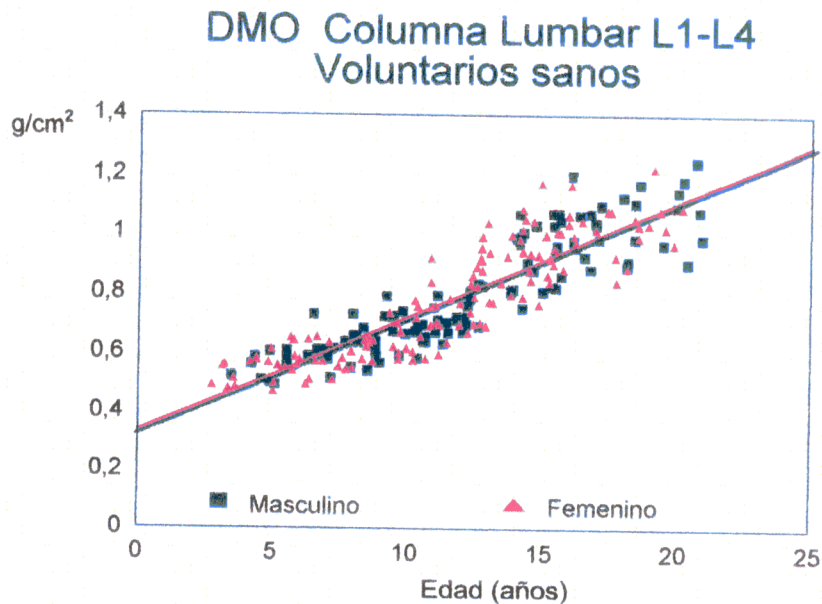


Figura 18: DMO de columna lumbar L1L4. Voluntarios sanos (n=246). $p = 0,504$.

En las figuras 19 y 20 quedan reflejadas las curvas de normalidad de DMO de columna lumbar obtenidas en este estudio. En ellas queda representado, en forma de curvas, la media, una y dos desviaciones estándar. Si se superpusieran ambas curvas, se observaría cómo existe un incremento de masa ósea algo más precoz en las mujeres, en el intervalo de edad de 11-12 años, probablemente relacionado con el brote puberal más adelantado en el tiempo en el sexo femenino.

En las figuras 21 y 22 se representan mediante barras de error la media y el intervalo de confianza del 95% de la DMO de columna lumbar en voluntarios sanos.

De nuevo se puede distinguir gráficamente que las diferencias por sexo únicamente son significativas en el intervalo de edad de los 11-12 años. Por estadio puberal de Tanner se aprecia que la DMO media de las mujeres es discretamente inferior comparada con la de los varones, en concreto entre un mínimo de un 2,3% en estadio IV y un máximo de un 4,9% en estadio III, de forma que estas diferencias se consideran estadísticamente significativas ($p=0,019$).

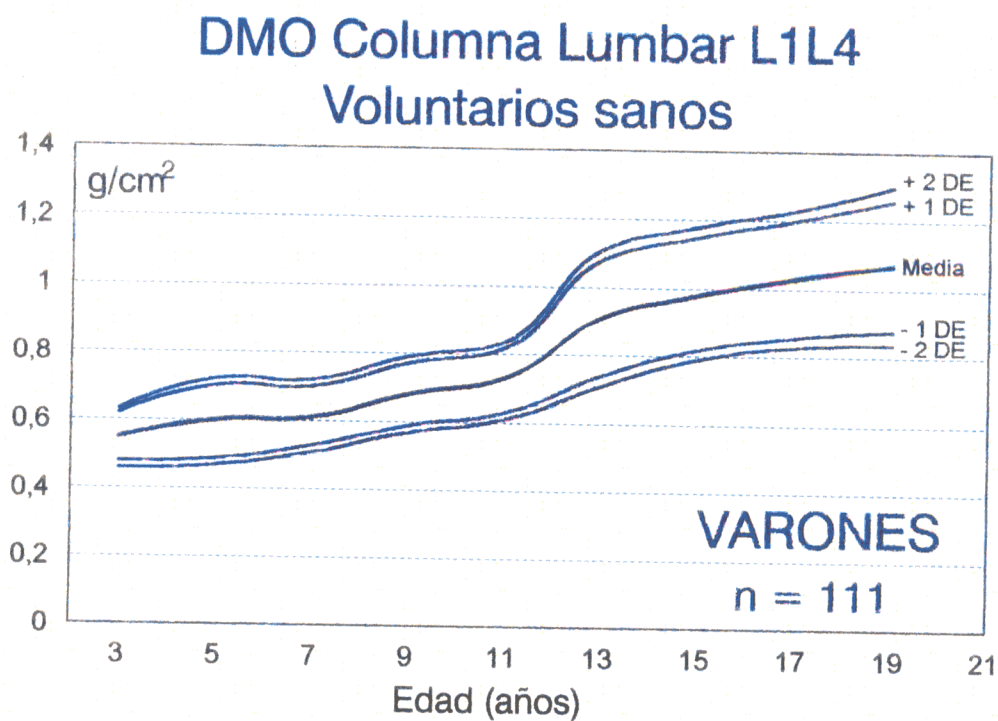


Figura 19. Densidad Mineral Osea de Columna Lumbar L1-L4 en varones sanos.

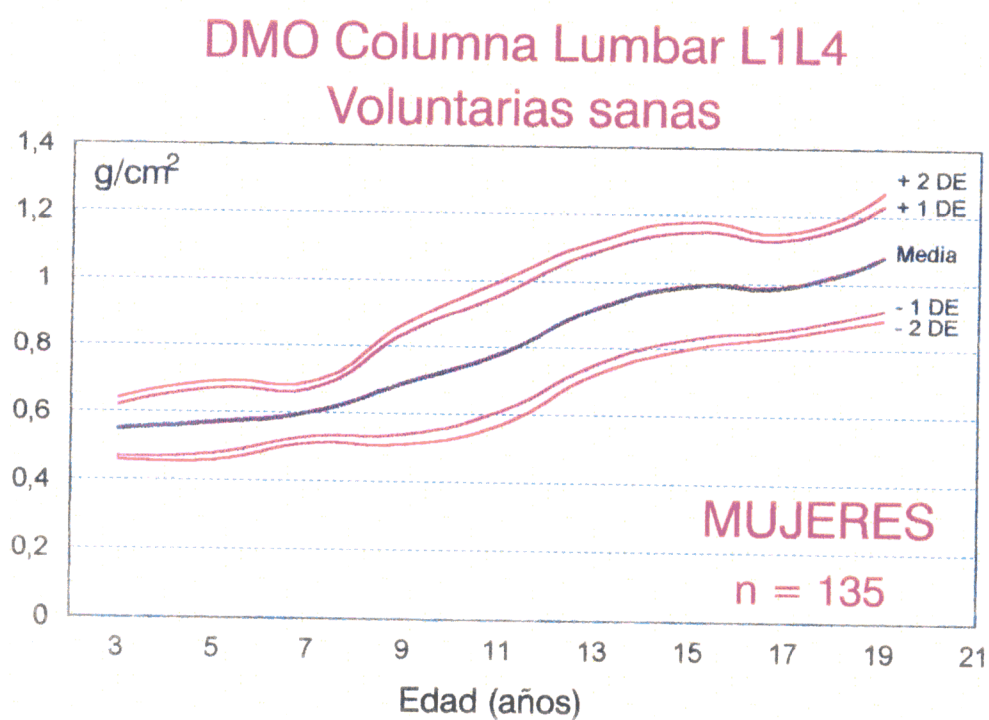


Figura 20. Densidad Mineral Osea de Columna Lumbar L1-L4 en mujeres sanas.

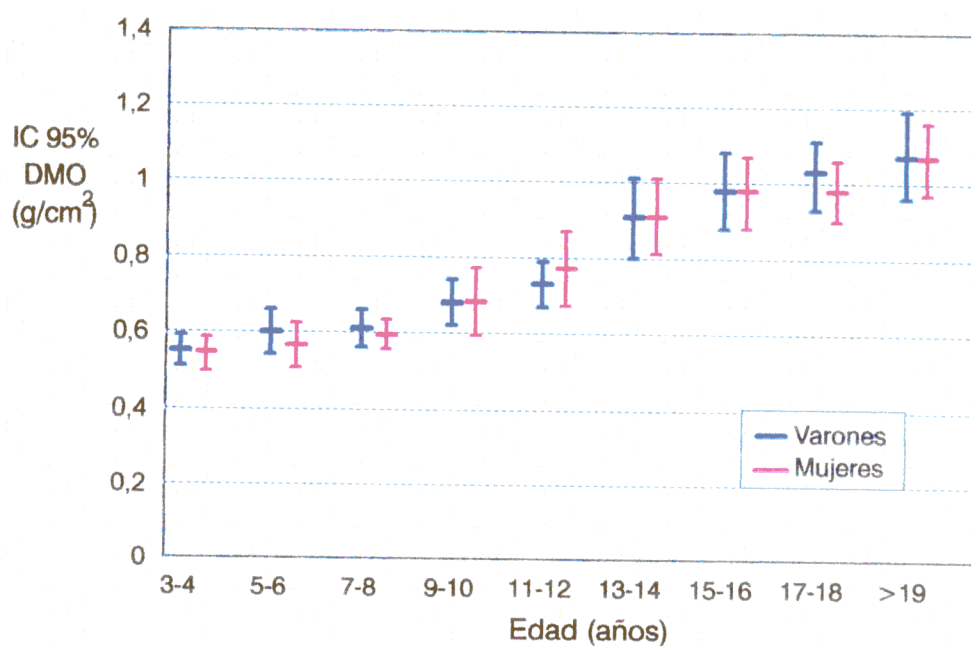


Figura 21: IC 95% de la DMO de Columna lumbar en voluntarios sanos por intervalos de edad. ($p = 0,504$)

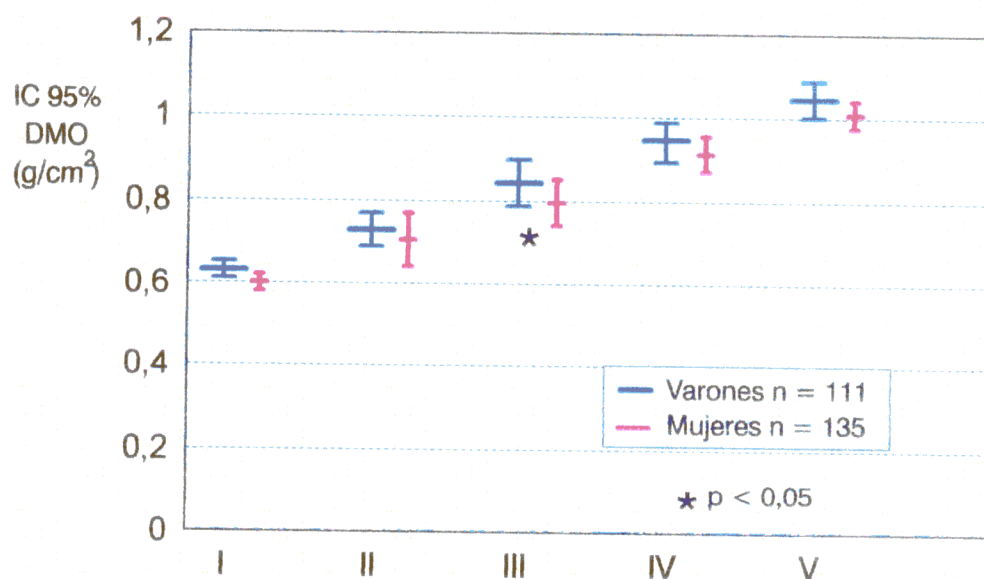


Figura 22: IC 95% de la DMO de Columna Lumbar por sexos y por estadio puberal de Tanner. Voluntarios sanos. ($p = 0,019$)

2.1.2 Densidad Mineral ósea en Antebrazo:

Tal y como se comentó en el capítulo de materiales y métodos, el estudio de densitometría del antebrazo permite diferenciar entre hueso cortical y trabecular, según el área analizada. Así, la región ultradistal del antebrazo (RCUD) es la mejor representante del hueso trabecular, el tercio distal del antebrazo (RC1/3) está compuesto fundamentalmente por hueso cortical, y la región medio-distal (RCMID) por una mezcla de ambos tipos de hueso. RCtotal resulta del análisis del área y el contenido mineral óseo de estas tres regiones en su totalidad, y por tanto, también está formado por una combinación de hueso cortical y trabecular.

En antebrazo las DMO han resultado diferentes según se considerara el sexo y el estadio puberal ($p = 0,000$), estando cerca de la significación estadística también el grado de actividad física. El resto de las variables no han influido de forma significativa, por lo que de ahora en adelante, los diferentes análisis en antebrazo serán siempre referidos al sexo y al estadio puberal.

Se cuantificó la influencia de las variables edad, peso, talla, sexo y estadio puberal en la DMO de las diferentes regiones del antebrazo, mediante el análisis de regresión lineal multivariante, para predecir a partir de dichas variables independientes, el valor de la DMO.

Se encontró que el 85 % de la variabilidad de la **DMO del antebrazo en su totalidad** (RCtotal), viene determinada por las variables edad, peso, sexo y estadio puberal. En conjunto, estas cuatro variables presentan una correlación del 92 % con la DMO ($r = 0,921$).

Según el coeficiente de estandarización beta, la variable que más influye es la **edad** ($\beta = 0,507$), y el sexo la que menos ($\beta = 0,114$). La ecuación de regresión lineal que resume esta relación es:

$$\text{DMO RCtotal} = 0,231 + 0,012 \text{ Edad} + 0,0014 \text{ Peso} + 0,019 \text{ Estadio puberal} + 0,021 \text{ Sexo}.$$

Siendo: *Edad* = edad decimal (años); *Peso* = peso en kg; *Estadio puberal*: 0=prepuberal, 1=puberal, 2=pospuberal; *Sexo*: 0=mujer, 1=varón.

Al estudiar las diferentes regiones del antebrazo por separado se observaron resultados similares, salvo en la región ultradistal del antebrazo, rica en hueso trabecular al igual que la columna lumbar, en la que el valor beta es mayor para el peso que para la edad ($\beta = 0,56$).

En la **región ultradistal** del antebrazo (RCUD), el 73% de la variabilidad de DMO viene determinada por las variables edad, sexo y peso, siendo la que más influye el **peso** ($\beta = 0,56$). En conjunto, estas tres variables presentan una correlación del 85% con la DMO ($r = 0,854$).

El 84% de la variabilidad de la DMO de la **región medio-distal** del antebrazo (RCMID) viene determinada por las variables edad, peso, sexo y estadio puberal, pero en esta zona es la **edad** la variable que más fuerza tiene ($\beta = 0,68$). Las cuatro variables presentan una correlación del 92 % con la DMO ($r = 0,919$).

En la región del antebrazo con más contenido de hueso cortical, el **tercio distal** (RC1/3), el 88% de la variabilidad de la DMO viene determinada por las variables edad, peso, sexo, talla y estadio puberal, siendo la **edad** la variable de mayor beta. ($\beta = 0,43$). Estas cuatro variables presentan una correlación del 94 % con la DMO ($r = 0,937$).

A continuación se exponen las ecuaciones de regresión lineal de las diferentes regiones del antebrazo:

$$\text{DMO RCUD} = 0,242 + 0,0079 \text{ Edad} + 0,0023 \text{ Peso} + 0,026 \text{ Sexo}.$$

$$\text{DMO RCMID} = 0,299 + 0,015 \text{ Edad} + 0,0018 \text{ Peso} + 0,017 \text{ Estadio puberal} + 0,019 \text{ Sexo}$$

$$\text{DMO RC1/3} = 0,178 + 0,012 \text{ Edad} + 0,0014 \text{ Peso} + 0,021 \text{ Estadio puberal} + 0,012 \text{ Sexo} + 0,00099 \text{ Talla}.$$

Siendo: *Edad* = edad decimal (años); *Peso* = peso en kg; *Sexo*: 0=mujer, 1=varón; *Estadio puberal*: 0=prepuberal, 1=puberal, 2=postpuberal; *Talla* = talla en cm.

En las tablas que aparecen a continuación quedan reflejados los valores de las medias de DMO así como la desviación estándar, de las diferentes regiones del antebrazo, obtenidos tras la realización de la densitometría en los voluntarios sanos. A partir de estos datos se han construido las curvas de normalidad de las diferentes regiones del antebrazo.

A diferencia de lo que ocurría en columna lumbar, en todas las regiones del antebrazo se encontraron diferencias en las medias de DMO entre el sexo masculino y femenino, siendo menores en éste último.

2.1.2.1. Densidad mineral ósea en la región ultradistal del antebrazo (RCUD):

Tabla XXVIII: Densidad mineral ósea de la región ultradistal del antebrazo (RCUD) en voluntarios sanos (n=246). Media, desviación estándar (DE) y número de individuos (n) por cada grupo de edad. (p = 0,000)

Edad (años)	VARONES			MUJERES		
	Media	DE	n	Media	DE	n
≤ 4	0,260	0.010	6	0.259	0.015	11
5 - 6	0.277	0.021	8	0.264	0.031	16
7 - 8	0.291	0.029	17	0.275	0.025	15
9 - 10	0.337	0.038	15	0.299	0.028	19
11 - 12	0.346	0.033	18	0.311	0.034	23
13 - 14	0.394	0.042	13	0.360	0.037	20
15 - 16	0.439	0.065	18	0.383	0.043	16
17 - 18	0.446	0.065	8	0.384	0.075	10
≥ 19	0.466	0.067	8	0.403	0.023	5

En la región ultradistal las diferencias de DMO entre varones y mujeres comienzan a ser apreciables a partir de los 9-10 años, siendo la máxima diferencia de un 13,9% en el grupo de edad de 17-18 años (Tabla XXVIII, figura 23). Como se

distingue en la figura 23, a medida que avanza la edad, las diferencias entre ambos sexos se van haciendo más llamativas.

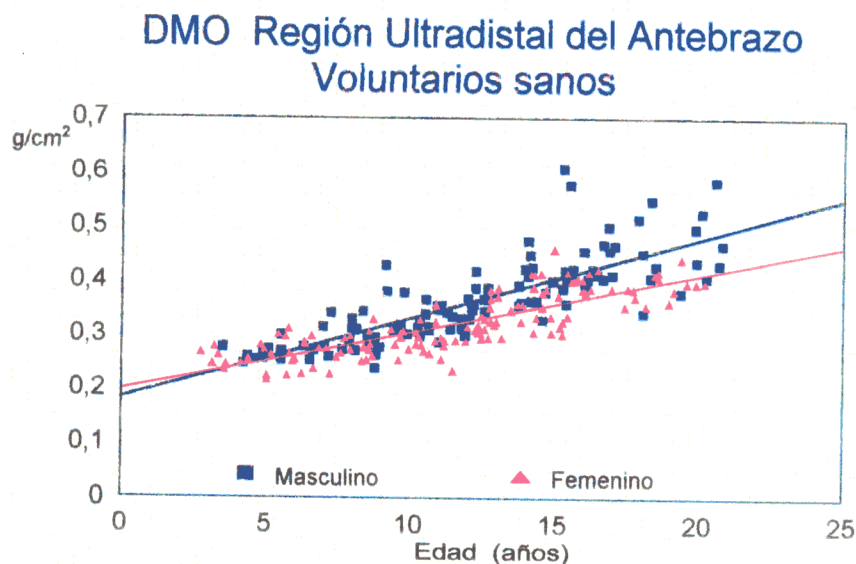


Figura 23: DMO de la región ultradistal del antebrazo. Voluntarios sanos ($n = 246$). ($p=0,000$).

En las figuras 24 y 25 se muestran las curvas de normalidad de la DMO de la región ultradistal del antebrazo obtenidas en este estudio. En ellas queda representado, en forma de curva, la media, una y dos desviaciones estándar.

En la figura 26 se representa mediante barras de error, la media y el intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de la DMO de esta región del antebrazo en voluntarios sanos. De nuevo, se aprecia que las diferencias por sexos se hacen significativas a partir del intervalo de edad de los 9-10 años, siendo la máxima diferencia de 13,9 % en el intervalo de edad de los 17-18 años.

Las diferencias de masa ósea por sexo siguen existiendo a pesar de reunir a la población en menos grupos y por tanto, más numerosos, como por estadio puberal de Tanner o simplemente teniendo en cuenta el grado de desarrollo puberal (Tablas XXIX y XXX). Las mayores diferencias se observan durante el brote puberal, que llega a ser de hasta un 16,7 % menor en mujeres. (estadios II y III de Tanner).

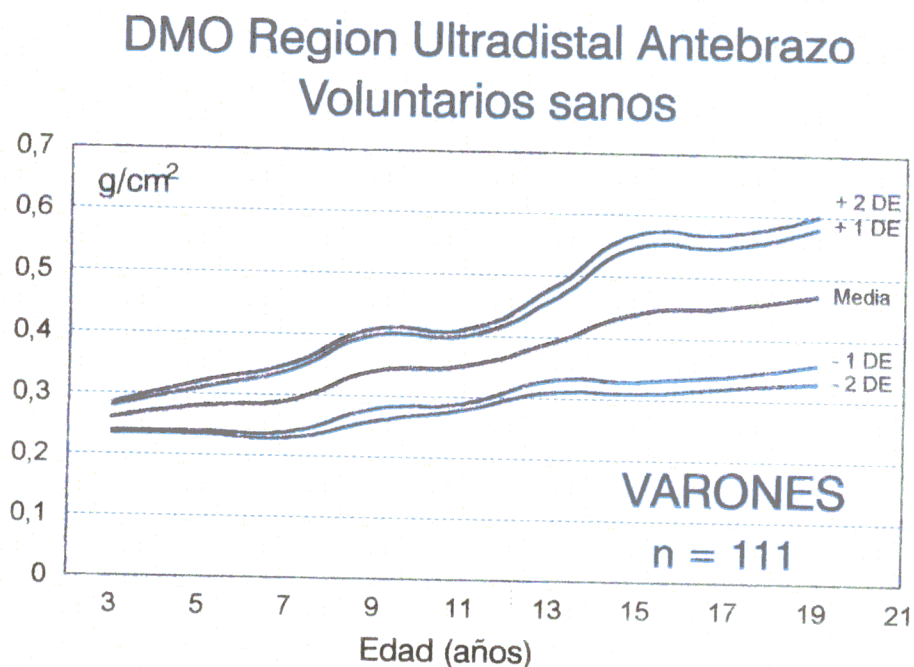


Figura 24. Densidad Mineral Osea de la región ultradistal del antebrazo en varones sanos (n=111).

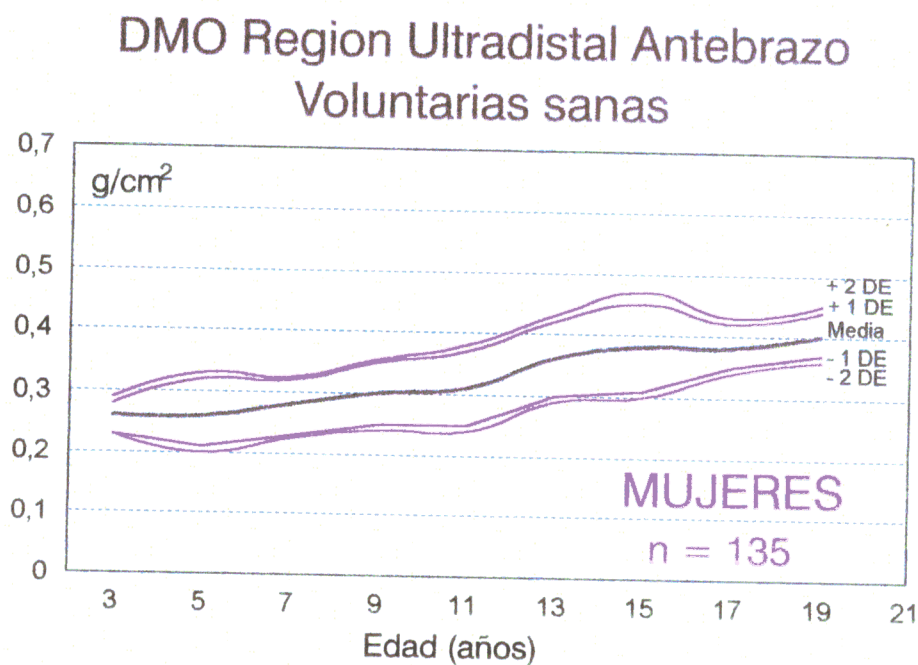


Figura 25. Densidad Mineral Osea en la región ultradistal del antebrazo en mujeres sanas (n=135).

Tabla XXIX: Densidad mineral ósea de la región ultradistal del antebrazo (RCUD) en voluntarios sanos ($n = 246$). Media, desviación estándar (DE) y número de individuos (n) por estadio puberal de Tanner. $p = 0,000$.

TANNER	VARONES			MUJERES		
	Media	DE	n	Media	DE	n
I	0.299	0.039	48	0.274	0.028	56
II	0.354	0.030	16	0.302	0.038	8
III	0.375	0.038	7	0.312	0.031	20
IV	0.400	0.021	14	0.361	0.042	24
V	0.465	0.065	26	0.392	0.025	27

Tabla XXX: Densidad mineral ósea de la región ultradistal del antebrazo (RCUD) en voluntarios sanos ($n = 246$). Media, desviación estándar (DE) y número de individuos (n) por estadio puberal. $p = 0,000$.

Estadio Puberal	VARONES			MUJERES		
	Media	DE	n	Media	DE	n
Prepuberal	0.306	0.040	57	0.277	0.030	63
Puberal	0.407	0.063	33	0.339	0.044	46
Postpuberal	0.451	0.058	21	0.392	0.025	26

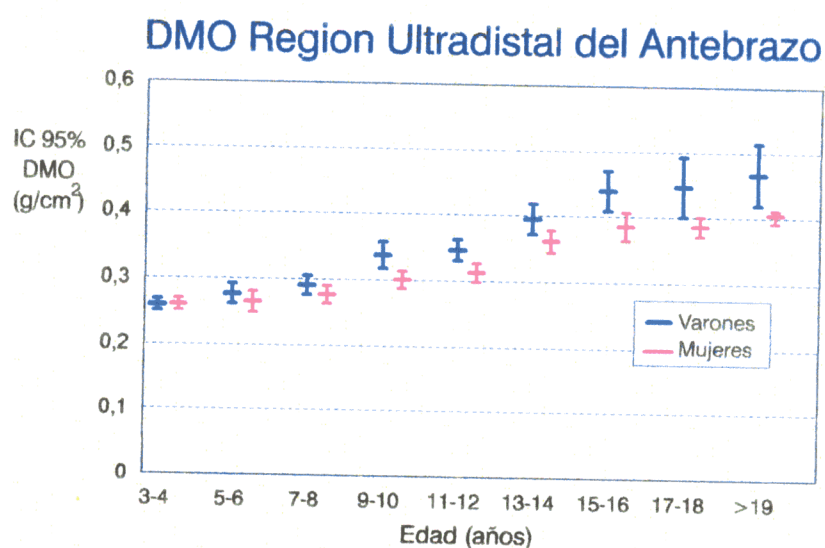


Figura 26. IC 95% de la DMO de la región ultradistal del antebrazo en voluntarios sanos ($n=246$) por grupos de edad. $p = 0,000$.

2.1.2.2. Densidad mineral ósea del tercio distal del antebrazo (RC1/3):

Las diferencias de densidad mineral ósea entre varones y mujeres en el tercio distal del antebrazo, formado fundamentalmente por hueso cortical, son menos marcadas que en la región ultradistal, más rica en hueso trabecular.

Aun así, siguen existiendo diferencias por sexos, fundamentalmente a partir del intervalo de edad de los 15-16 años, siendo la más llamativa de un 12,2 % en los individuos pertenecientes al grupo de edad de los 17-18 años. Sin embargo, a la edad de 11-14 años la DMO es prácticamente igual en ambos sexos (Tabla XXXI).

Tabla XXXI: Densidad mineral ósea del tercio distal del antebrazo (RC1/3) en voluntarios sanos (n = 246). Media, desviación estándar (DE) y número de individuos (n) por cada grupo de edad. p = 0,000.

Edad (años)	VARONES			MUJERES		
	Media	DE	n	Media	DE	n
≤ 4	0.369	0.022	6	0.354	0.026	11
5 - 6	0.410	0.030	8	0.402	0.035	16
7 - 8	0.436	0.024	17	0.435	0.027	15
9 - 10	0.497	0.023	15	0.477	0.045	19
11 - 12	0.536	0.029	18	0.534	0.053	23
13 - 14	0.608	0.068	13	0.611	0.047	20
15 - 16	0.685	0.073	18	0.638	0.030	16
17 - 18	0.731	0.056	8	0.642	0.023	10
≥ 19	0.735	0.065	8	0.688	0.035	5

En la figura 27 se representa en forma de nube de puntos la DMO del tercio distal del antebrazo de cada uno de los participantes sanos del estudio, diferenciando por sexos. Las rectas de regresión lineal están prácticamente superpuestas hasta los 15 años, a partir de los cuales se van distanciando.

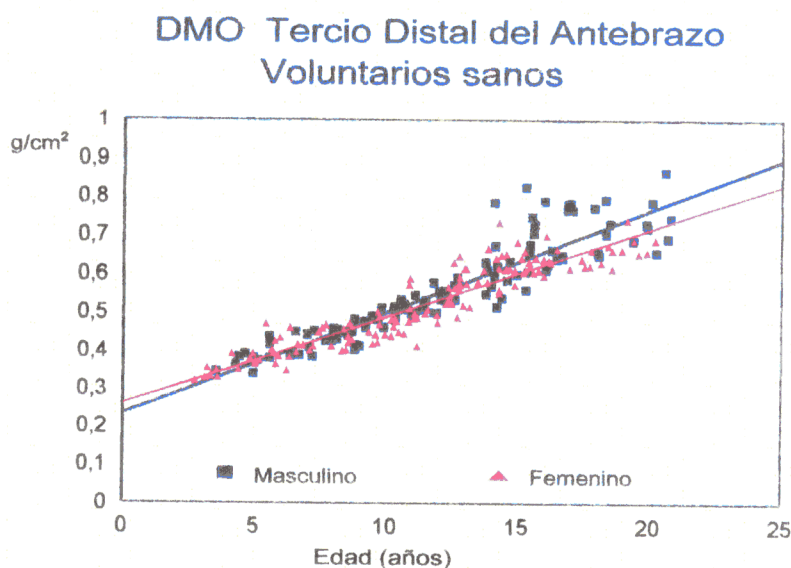


Figura 27. Densidad mineral ósea del tercio distal del antebrazo (RC1/3). Voluntarios sanos ($n = 246$). $p = 0,000$.

Las curvas de normalidad de la densidad mineral ósea del tercio distal del antebrazo obtenidas a partir de las densitometrías realizadas a cada voluntario sano que participó en el estudio, quedan expuestas en las figuras 28 y 29, en forma de media, una y dos desviaciones estándar.

Si se superpusieran ambas gráficas se apreciaría cómo la mayor diferencia entre varones y mujeres se encuentra entre los 17-18 años, tal y como se puede ver más claramente en la figura 30 de barras de error.

Las diferencias de masa ósea por sexo se siguen produciendo a pesar de agrupar más a los individuos (Tablas XXXII y XXXIII), encontrando de nuevo las mayores diferencias una vez finalizado el brote puberal, siendo la DMO un 11 % menor en mujeres.

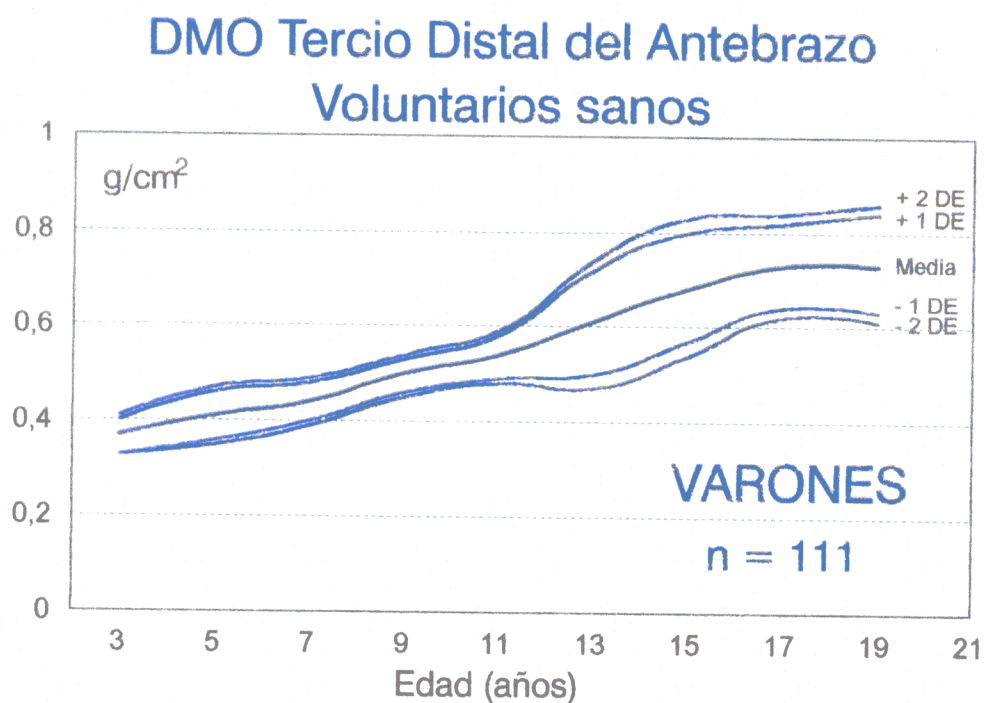


Figura 28. DMO del tercio distal del antebrazo (RC1/3) en varones sanos (n = 111).

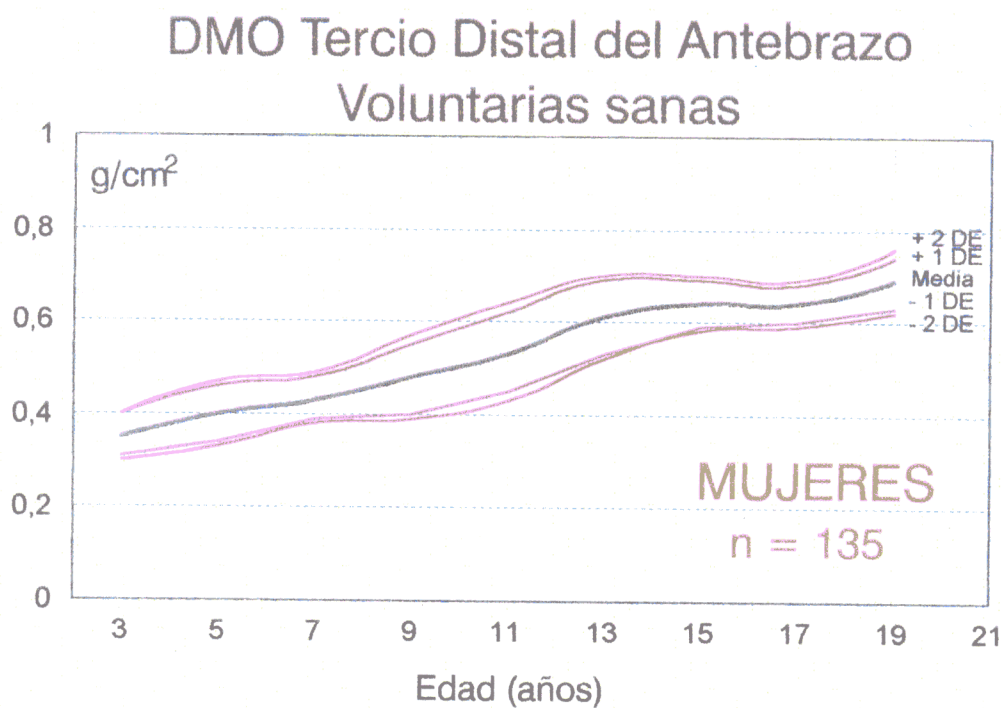


Figura 29. DMO del tercio distal del antebrazo (RC1/3) en mujeres sanas (n = 135).

Tabla XXXII: Densidad mineral ósea del tercio distal del antebrazo (RC1/3) en voluntarios sanos (n = 246). Media, desviación estándar (DE) y número de individuos (n) por estadio puberal de Tanner. p = 0,000.

TANNER	VARONES			MUJERES		
	Media	DE	n	Media	DE	n
I	0.446	0.052	48	0.417	0.480	56
II	0.533	0.027	16	0.512	0.051	8
III	0.602	0.042	7	0.543	0.062	20
IV	0.622	0.046	14	0.611	0.047	24
V	0.735	0.060	26	0.649	0.033	27

Tabla XXXIII: Densidad mineral ósea del tercio distal del antebrazo (RC1/3) en voluntarios sanos (n = 246). Media, desviación estándar (DE) y número de individuos (n) por estadio puberal. p = 0,000.

Estadio Puberal	VARONES			MUJERES		
	Media	DE	n	Media	DE	n
Prepuberal	0.459	0.057	57	0.427	0.056	63
Puberal	0.621	0.078	33	0.580	0.063	46
Postpuberal	0.730	0.059	21	0.650	0.033	26

DMO Tercio Distal del Antebrazo

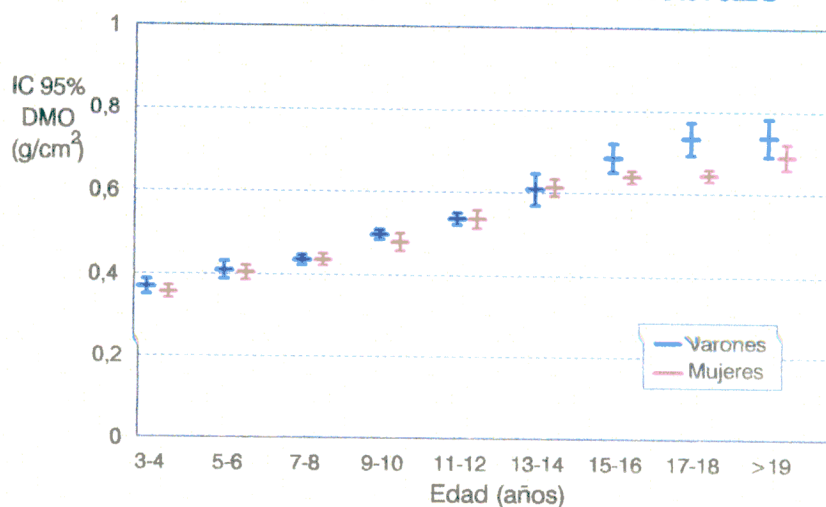


Figura 30. IC 95 % de la DMO del tercio distal del antebrazo en voluntarios sanos (n=246) por grupos de edad. p = 0,000.

2.1.2.3. Densidad mineral ósea en la región medio-distal del antebrazo (RCMID):

A nivel de la región medio distal del antebrazo la situación es similar, encontrando DMO de hasta 10,4% más bajas en mujeres que en varones, de nuevo en el periodo de edad de los 17-18 años (Tabla XXXIV).

Esta diferencia persiste a pesar de agrupar la población por estadio puberal, siendo las diferencias entre sexos mayores una vez finalizado el brote puberal (Tablas XXXV y XXXVI). Esto mismo se puede apreciar gráficamente en las figuras 31 a 34.

Tabla XXXIV: Densidad mineral ósea de la región medio distal (RCMID) del antebrazo en voluntarios sanos (n = 246). Media, desviación estándar (DE) y número de individuos (n) por cada grupo de edad. $p = 0,000$.

Edad (años)	VARONES			MUJERES		
	Media	DE	n	Media	DE	n
≤ 4	0.314	0.008	6	0.302	0.018	11
5 - 6	0.341	0.024	8	0.331	0.032	16
7 - 8	0.366	0.025	17	0.358	0.029	15
9 - 10	0.421	0.017	15	0.382	0.032	19
11 - 12	0.436	0.030	18	0.417	0.039	23
13 - 14	0.485	0.057	13	0.485	0.051	20
15 - 16	0.546	0.065	18	0.525	0.031	16
17 - 18	0.604	0.048	8	0.541	0.021	10
≥ 19	0.626	0.075	8	0.577	0.036	5

Las curvas de normalidad de la DMO de la región mediodistal obtenidas en este estudio tras realizar la densitometría de antebrazo a los voluntarios sanos quedan reflejadas en las figuras 32 y 33 en forma de media, una y dos desviaciones estándar.

Tabla XXXV: Densidad mineral ósea de la región medio-distal (RCMID) del antebrazo en voluntarios sanos (n = 246). Media, desviación estándar (DE) y número de individuos (n) por estadio puberal de Tanner. p = 0,000.

TANNER	VARONES			MUJERES		
	Media	DE	n	Media	DE	n
I	0.374	0.043	48	0.344	0.038	56
II	0.441	0.028	16	0.401	0.036	8
III	0.473	0.035	7	0.420	0.043	20
IV	0.492	0.043	14	0.488	0.051	24
V	0.607	0.059	26	0.542	0.031	27

Tabla XXXVI: Densidad mineral ósea de la región medio-distal del antebrazo (RCMID) en voluntarios sanos (n = 246). Media, desviación estándar (DE) y número de individuos (n) por estadio puberal. p = 0,000.

Estadio Puberal	VARONES			MUJERES		
	Media	DE	n	Media	DE	n
Prepuberal	0.384	0.047	57	0.350	0.041	63
Puberal	0.497	0.067	33	0.457	0.057	46
Postpuberal	0.605	0.061	21	0.544	0.030	26

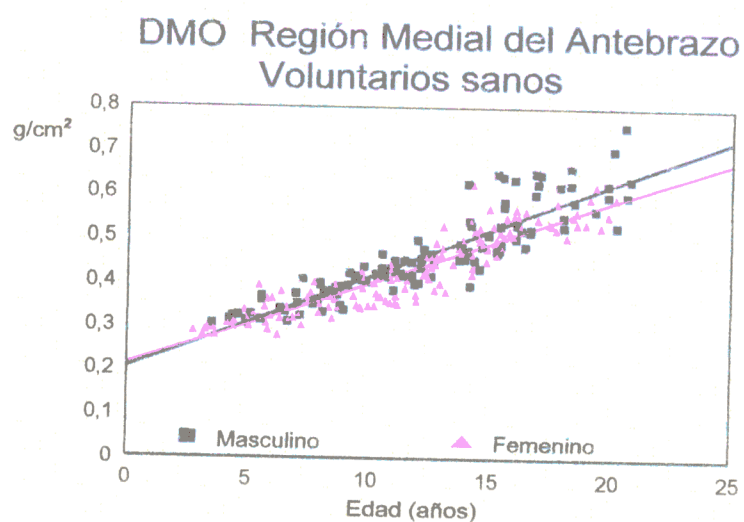


Figura 31. DMO de la región mediodistal del antebrazo en voluntarios sanos (n = 246). p = 0,000.

DMO Región medio-distal del Antebrazo Voluntarios sanos

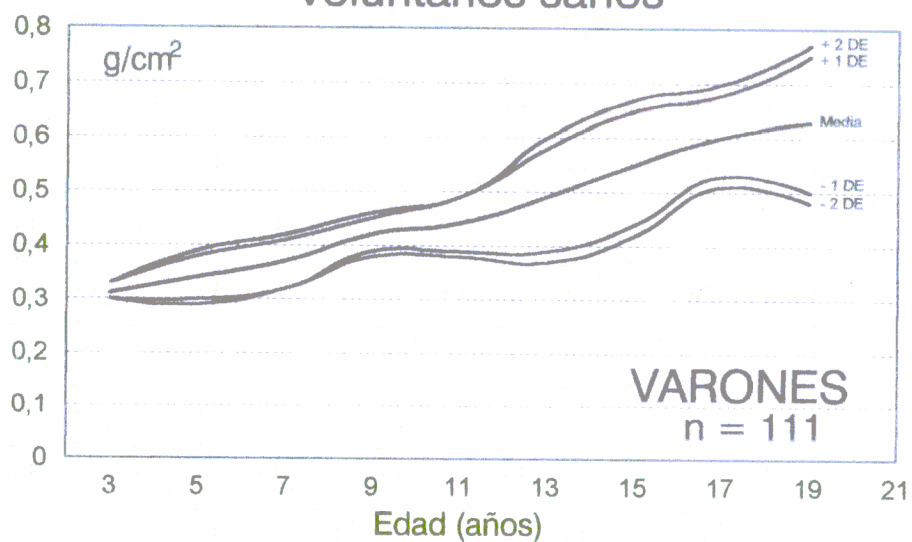


Figura 32. DMO de la región medio-distal del antebrazo en varones sanos (n = 111)

DMO Región medio-distal del Antebrazo Voluntarias sanas

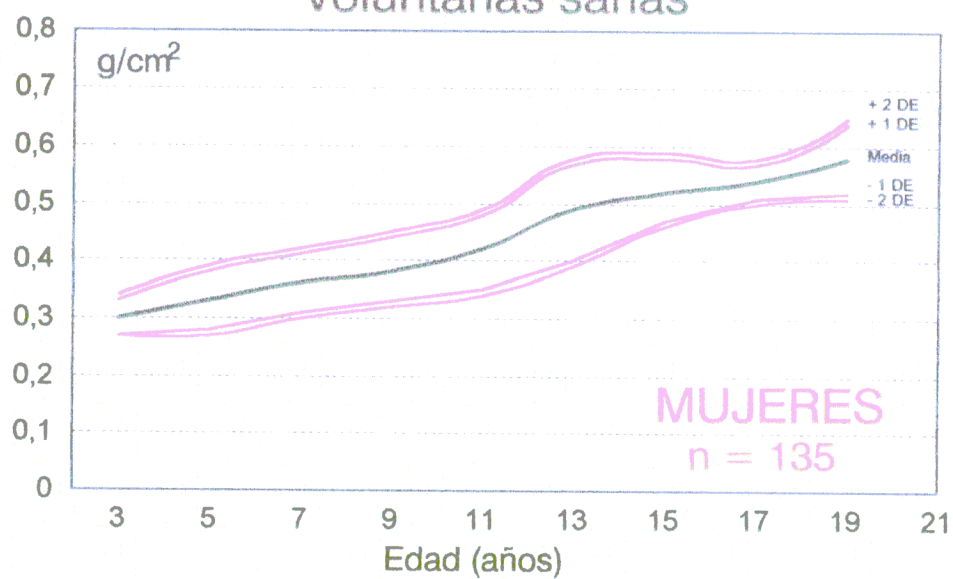


Figura 33. DMO de la región medio-distal del antebrazo en mujeres sanas (n = 135).

En la figura 34 se representa mediante barras de error la media DMO y el intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de la DMO de la región medio distal del antebrazo en voluntarios sanos. Se puede apreciar que la mayor diferencia por sexos aparece a partir de los 15 años.

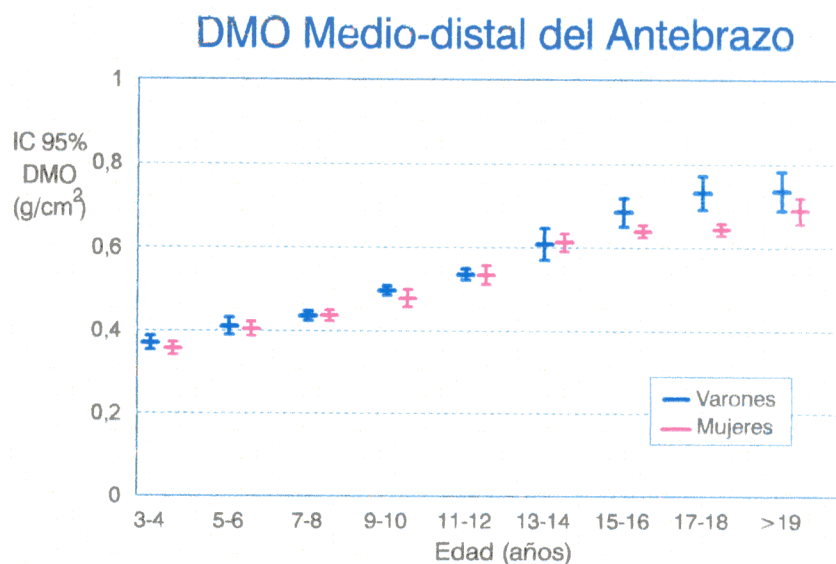


Figura 34. IC 95% de la DMO de la región medio-distal del antebrazo en voluntarios sanos (n=246) por grupos de edad. $p = 0,000$.

2.1.2.4. Densidad mineral ósea del antebrazo (RCtotal):

Ya para finalizar, se ha estudiado la DMO en varones y mujeres sanas en el antebrazo, de forma global, es decir, analizando las tres regiones en su totalidad (ultradistal, medio-distal y tercio distal). Por tanto, estos resultados aportarán una información global de la DMO del antebrazo, de una mezcla de hueso cortical y trabecular.

Las menores diferencias de DMO entre ambos sexos se produjeron en los menores de 8 años, que se encontraban en situación prepuberal.

Una vez más, se encontró que la mayor diferencia de masa ósea entre varones y mujeres se observa en el grupo de edad de los 17-18 años, siendo la DMO de las mujeres un 12 % menor (Tabla XXXVII y Figuras 35 a 38).

Tabla XXXVII: Densidad mineral ósea del antebrazo (RCtotal) en voluntarios sanos (n = 246). Media, desviación estándar (DE) y número de individuos (n) por cada grupo de edad. p = 0,000.

Edad (años)	VARONES			MUJERES		
	Media	DE	n	Media	DE	n
≤ 4	0.316	0.008	6	0.309	0.015	11
5 - 6	0.344	0.021	8	0.335	0.030	16
7 - 8	0.366	0.024	17	0.358	0.023	15
9 - 10	0.419	0.017	15	0.384	0.032	19
11 - 12	0.437	0.027	18	0.417	0.038	23
13 - 14	0.490	0.054	13	0.480	0.433	20
15 - 16	0.549	0.063	18	0.512	0.031	16
17 - 18	0.593	0.049	8	0.522	0.017	10
≥ 19	0.611	0.072	8	0.558	0.027	5

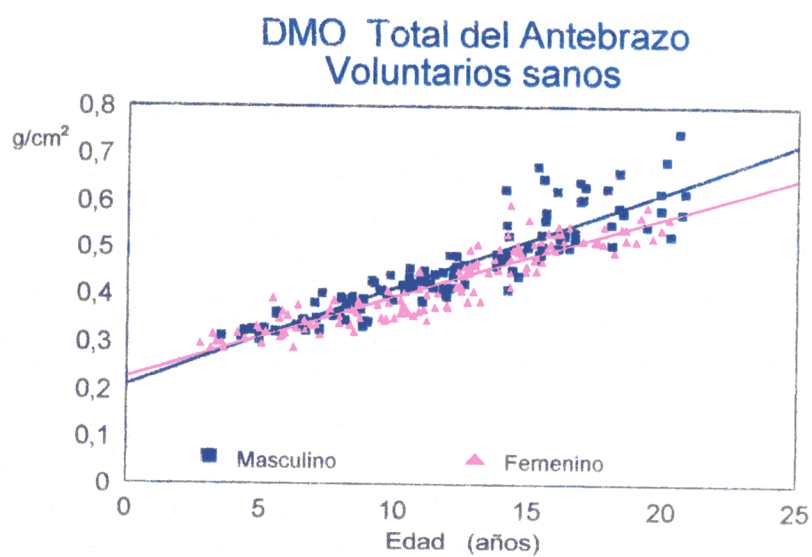


Figura 35. DMO del antebrazo (RC total) en voluntarios sanos (n=246) según sexos. p = 0,000

En la gráfica de nube de puntos (Figura 35) se aprecia cómo las rectas de regresión lineal están prácticamente superpuestas en los años que acompañan al periodo prepuberal, y se van distanciando, siempre por debajo las mujeres, a partir del brote puberal.

Al estudiar la población según su desarrollo puberal, se pudo comprobar que las diferencias de masa ósea por sexo son más llamativas durante los estadios II y III de Tanner (con una DMO media un 8,9% y un 11,7% más baja en mujeres en dichos estadios), así como una vez finalizado el brote puberal (Tablas XXXVIII y XXXIX).

Tabla XXXVIII: Densidad mineral ósea del antebrazo (RCtotal) en voluntarios sanos (n=246). Media, desviación estándar (DE) y número de individuos (n) por estadio puberal de Tanner. $p = 0,000$.

TANNER	VARONES			MUJERES		
	Media	DE	n	Media	DE	n
I	0.374	0.041	48	0.347	0.034	56
II	0.440	0.025	16	0.401	0.037	8
III	0.477	0.036	7	0.421	0.040	20
IV	0.497	0.034	14	0.481	0.044	24
V	0.600	0.057	26	0.527	0.026	27

Tabla XXXIX: Densidad mineral ósea del antebrazo (RCtotal) en voluntarios sanos (n=246). Media, desviación estándar (DE) y número de individuos (n) por estadio puberal. $p = 0,000$.

Estadio Puberal	VARONES			MUJERES		
	Media	DE	n	Media	DE	n
Prepuberal	0.384	0.044	57	0.352	0.038	63
Puberal	0.501	0.065	33	0.454	0.051	46
Postpuberal	0.594	0.058	21	0.528	0.025	26

Las figuras 36 y 37 muestran las curvas de normalidad con media, una y dos desviaciones estándar, de la DMO del antebrazo.

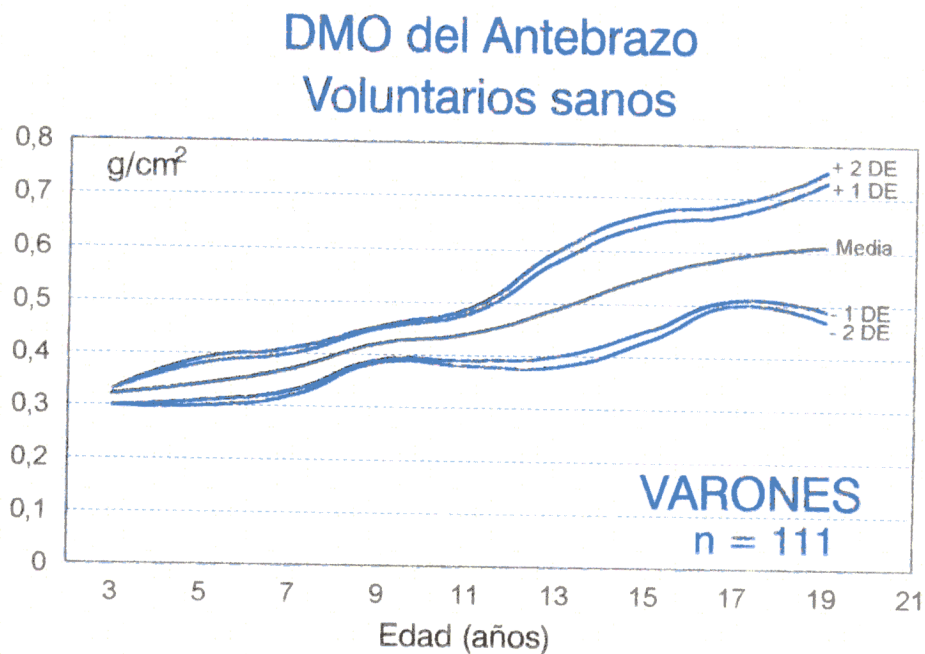


Figura 36. DMO de antebrazo (RC total) en varones sanos (n = 1111)

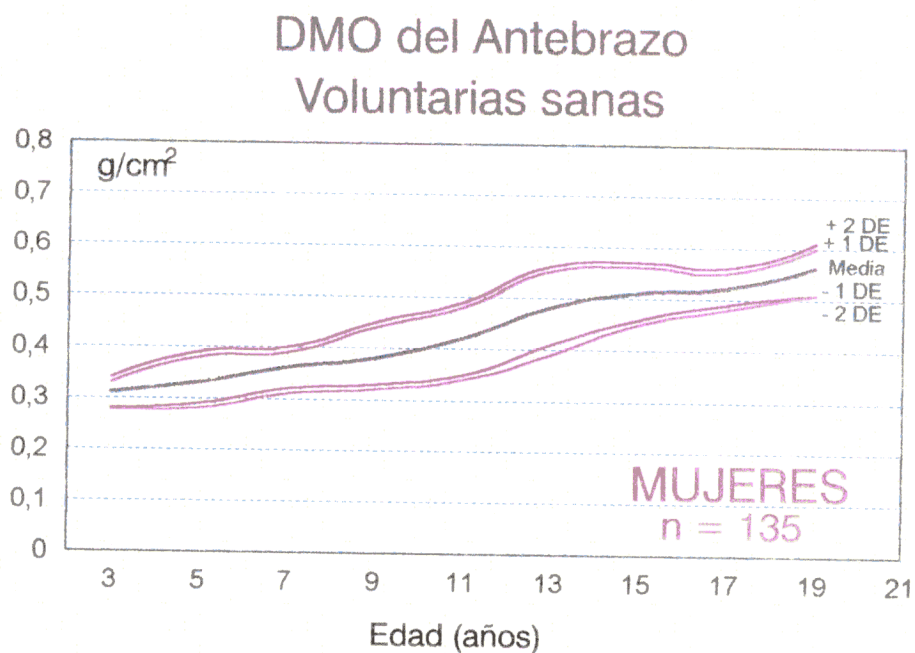


Figura 37. DMO del antebrazo (RCtotal) en mujeres sanas (n = 135)

En la Figura 38 se representa la DMO en forma de barras de error con el IC del 95% y se distingue la diferencia de masa ósea entre varones y mujeres, más marcado a partir del brote puberal.

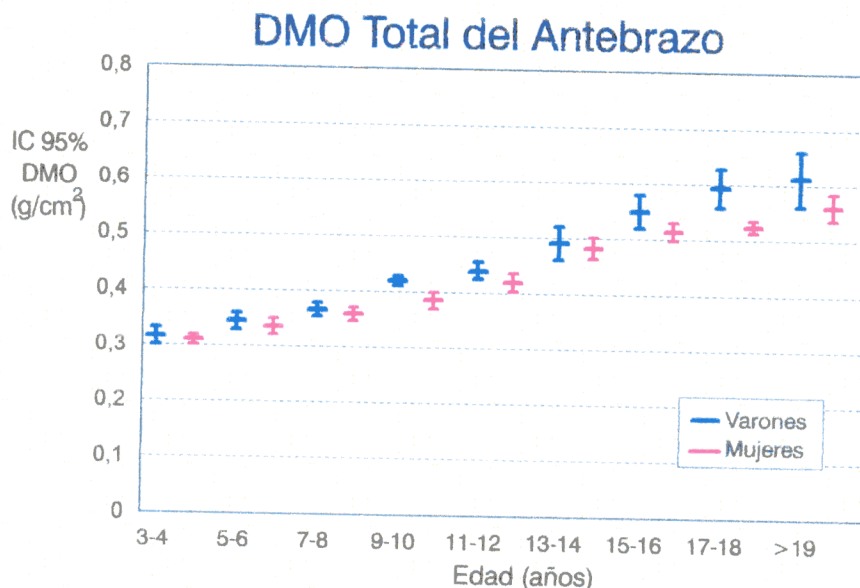


Figura 38. IC 95% de la DMO del antebrazo (RCtotal) en voluntarios sanos (n = 246), según sexos. p = 0,000.

2.1.3. Incremento y pico de masa ósea en voluntarios sanos:

Al analizar el incremento de masa ósea en **columna lumbar** por grupos de edad, en voluntarios sanos, ya sea tomando valores absolutos de masa ósea en g/cm² o en porcentaje, se encuentra que existe un incremento más precoz en el sexo femenino, tal y como se puede distinguir en la figura 39, probablemente relacionado con el desarrollo puberal más anticipado en las mujeres que en los varones.

Al ser algo más precoz el incremento de masa ósea en las mujeres, se aprecia que en el intervalo de edad de los 11-12 años, la masa ósea media obtenida en las mismas es 0,058 g/cm² más elevada que en los varones, lo cual supone una diferencia de un 7,9% (Tabla XXV).

El incremento de masa ósea en columna lumbar en varones es máximo en el

intervalo entre los 11 y los 14 años, pasando de una DMO media en el intervalo de edad de los 11-12 años de $0,727 \text{ g/cm}^2$ a $0,907 \text{ g/cm}^2$ a los 13-14 años, lo cual supone un incremento de $0,180 \text{ g/cm}^2$ de masa ósea, es decir, un 19,8% (Tabla XXV y Figura 39).

En mujeres el incremento de masa ósea es más progresivo, de forma que las edades en las que el incremento es mayor se sitúan entre los 7-8 y los 13-14 años, pasando de una DMO media a los 7-8 años de $0,601 \text{ g/cm}^2$ a $0,690 \text{ g/cm}^2$ a los 9-10 años, $0,785 \text{ g/cm}^2$ a los 11-12 años y $0,919 \text{ g/cm}^2$ a los 13-14 años, lo cual supone unos incrementos de masa ósea del 12,9%, 12,1% y 14,6% respectivamente (Tabla XXV y Figura 39).

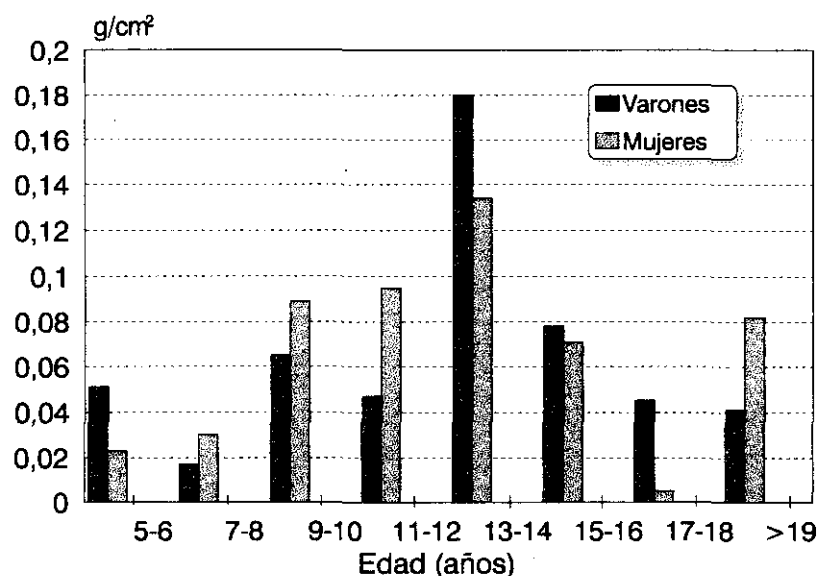


Figura 39. Incremento de masa ósea (%) en columna lumbar L1-L4 en voluntarios sanos (n=246).

Al analizar el incremento de masa ósea anual en columna lumbar, se observa que el mayor aumento de masa ósea se produce en los años que acompañan al brote puberal en ambos sexos, esto es, entre los 10 y los 15 años, con una media de $0,061 \text{ g/cm}^2$ al año en varones y de $0,06 \text{ g/cm}^2$ en mujeres.

En los menores de 10 años el incremento medio de masa anual encontrado es de $0,019 \text{ g/cm}^2$ al año en varones y de $0,02 \text{ g/cm}^2$ al año en mujeres. A partir de los 15

años vuelve a ser similar al encontrado en menores de 10 años, situándose en 0,021 g/cm² al año en varones y 0,02 g/cm² al año en mujeres.

En **antebrazo** el incremento de masa ósea sigue un patrón similar en las diferentes regiones analizadas. En varones, los mayores incrementos de masa ósea se producen en el paso del intervalo de los 7-8 a los 9-10 años, y posteriormente entre los 11-12 y los 15-16 años.

Así, en el paso de los 7-8 a los 9-10 años existe un incremento de masa ósea que oscila entre un mínimo de un 12,3% en el tercio distal y un máximo de un 13,6% en la región ultradistal del antebrazo.

En el paso de los 11-12 a los 13-14 años se produce un incremento de masa ósea de aproximadamente un 11%, oscilando entre un mínimo de un 10,1% en la región medio-distal a un 12,1% en la región ultradistal del antebrazo.

El incremento de masa ósea que se produce en varones al pasar del intervalo de edad de los 13-14 al de los 15-16 años también está próximo al 11%, con un mínimo de un 10,2% en la región ultradistal y un máximo de un 11,2% en la región medio-distal y en el tercio distal del antebrazo.

En mujeres, sin embargo, el incremento de masa ósea más marcado se produce en el paso del intervalo de los 11-12 a los 13-14 años, es decir, en pleno brote puberal, con un mínimo de un 13,6% en la región ultradistal y un máximo de un 14% en la región medio-distal del antebrazo.

En cuanto al **pico de masa ósea** alcanzado, en columna lumbar, como ya ha quedado detallado previamente, se alcanza un mismo pico de masa ósea en ambos sexos (1.07 g/cm²).

Sin embargo, en antebrazo, tanto en su totalidad como en las diferentes regiones analizadas del mismo, el pico de masa ósea es mayor en varones que en mujeres, con diferencias de un 13,5 % en la región ultradistal, 6,4% en el tercio distal, 7,8% en la región medio-distal, y 8,7% en el antebrazo en su totalidad (Tablas XXVIII, XXXI, XXXIV y XXXVII).

2.2. DENSIDAD MINERAL OSEA EN PACIENTES DIABETICOS:

2.2.1. Densidad mineral ósea en columna lumbar y antebrazo:

Se han encontrado diferencias significativas de DMO tanto en hueso trabecular como cortical, por estadio puberal. Sin embargo, al igual que ocurría en el grupo de voluntarios sanos, sólo existen diferencias significativas de DMO por sexos en el antebrazo y sus diferentes regiones, pero no en columna lumbar (Figuras 40 a 44).

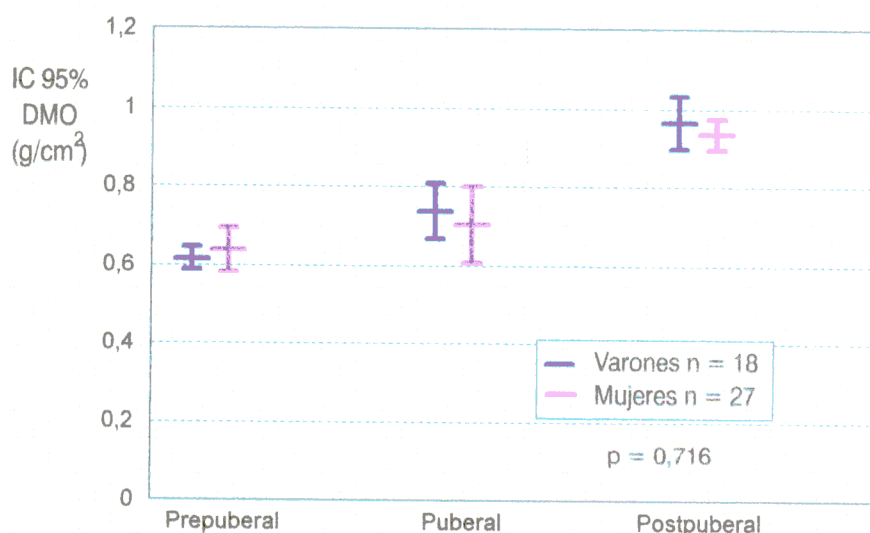


Figura 40. IC 95% de la DMO de Columna Lumbar en pacientes diabéticos (n = 45) diferenciando según estadio puberal y sexos. $p = 0,716$.

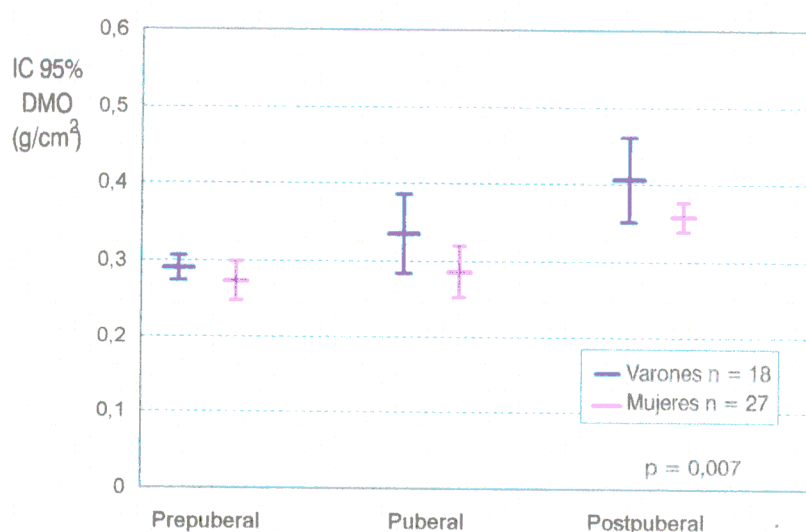


Figura 41. IC 95% de la DMO de la región ultradistal del antebrazo en pacientes diabéticos (n=45) por estadio puberal. $p = 0,007$.

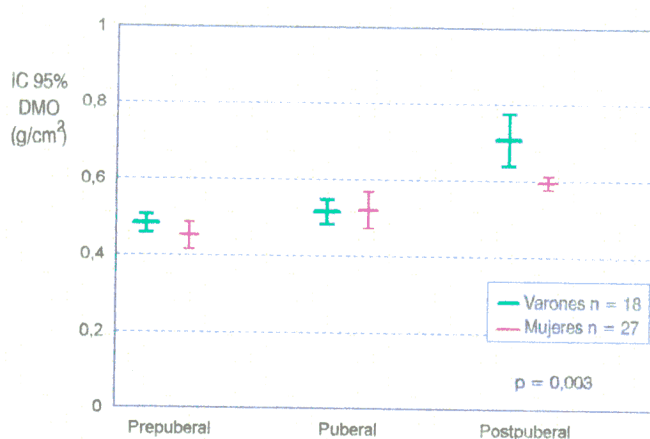


Figura 42. IC 95% de la DMO del Tercio distal (RC 1/3) del antebrazo en pacientes diabéticos (n = 45) según estadio puberal. p = 0,003

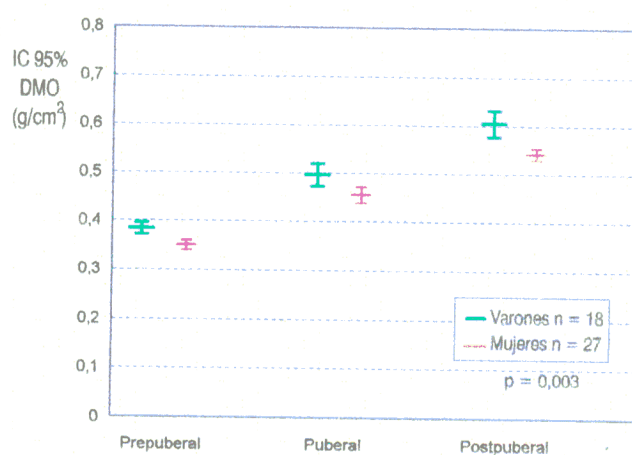


Figura 43. IC 95 % de la DMO de la región medio-distal antebrazo (RCMID) en pacientes diabéticos (n = 45) según estadio puberal. p = 0,003.

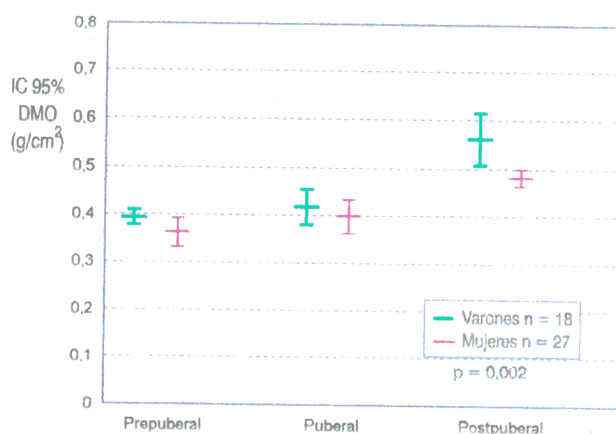


Figura 44. IC 95 % de la DMO del antebrazo (RCtotal) en pacientes diabéticos (n = 45) según estadio puberal. p = 0,002.

El grado de actividad física o la ingesta de calcio no influyen en la DMO de esqueleto axial o periférico de los sujetos diabéticos ($p > 0,05$). Es decir, la DMO aumenta conforme avanza el desarrollo puberal, pero dentro de un mismo estadio no tienen mejor DMO aquellos que realizaban más actividad física o que consumían más leche y derivados. Además, al igual que sucedía con los voluntarios sanos, la DMO en antebrazo de las mujeres es menor que en los varones a partir del brote puberal.

2.2.2. Relación de la densidad mineral ósea con el tiempo de evolución, forma de comienzo de la enfermedad y parámetros de control metabólico

Se ha analizado cómo influyen en la DMO alcanzada diversos factores, como son: el tiempo de evolución de la diabetes, el modo de debutar la enfermedad, la dosis de insulina que precisan los pacientes para mantener la glucemia en el rango de la normalidad o la HbA_{1c} media de los últimos años.

Se ha determinado la influencia de cada una de estas variables en la DMO de columna lumbar L1-L4 y en las regiones del antebrazo: distal (RC1/3), rica en hueso cortical, y ultradistal (RCUD), rica en hueso trabecular, así como en la región medio-distal (RCMID) y en la totalidad del antebrazo analizado (RCtotal), compuestas por una mezcla de hueso cortical y trabecular.

Dado que, como se ha visto previamente, la DMO es diferente según el estadio puberal, y que además en el antebrazo también influye el sexo, se han tenido en cuenta asimismo estas variables a la hora de realizar la comparación.

Así, se ha visto que no existen diferencias de DMO ni en columna lumbar ni en antebrazo en el grupo diabético según el tiempo de evolución de la enfermedad, el debut de la misma, la dosis de insulina recibida o la HbA_{1c} media ($p > 0,05$). Es decir, aquellos pacientes que llevan más tiempo con la diabetes no están peor mineralizados, ni tampoco los que precisan más dosis de insulina o los que han tenido más episodios de hiperglucemia reflejado por la HbA_{1c} media encontrada.

A continuación se representan las DMO de columna lumbar por estadio puberal, donde no existen diferencias de masa ósea entre varones y mujeres ($p=0,716$), y por

tanto ambos se pueden reunir en un mismo grupo en el momento de efectuar las comparaciones (figuras 45 a 48).

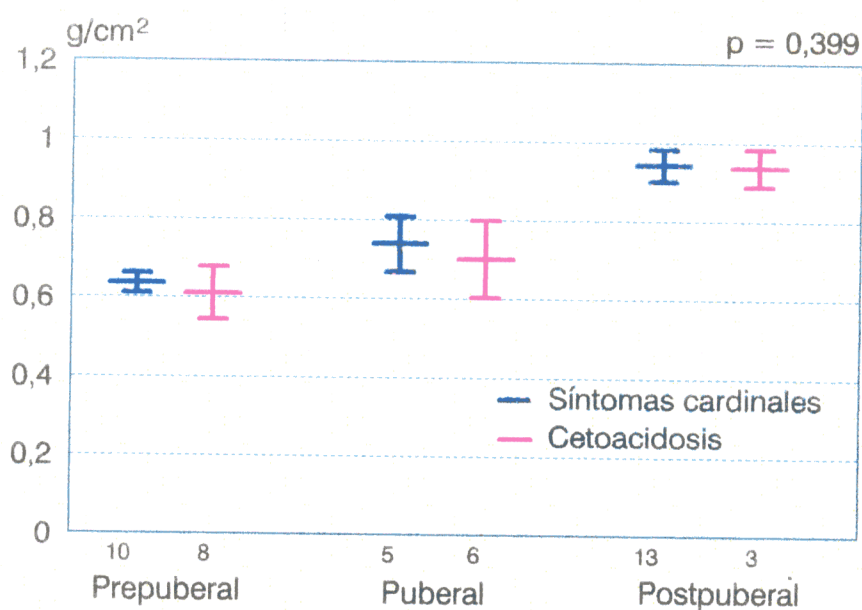


Figura 45. IC 95% de la DMO de Columna Lumbar en pacientes diabéticos (n = 45) diferenciando por estadio puberal y forma de debut de la enfermedad.

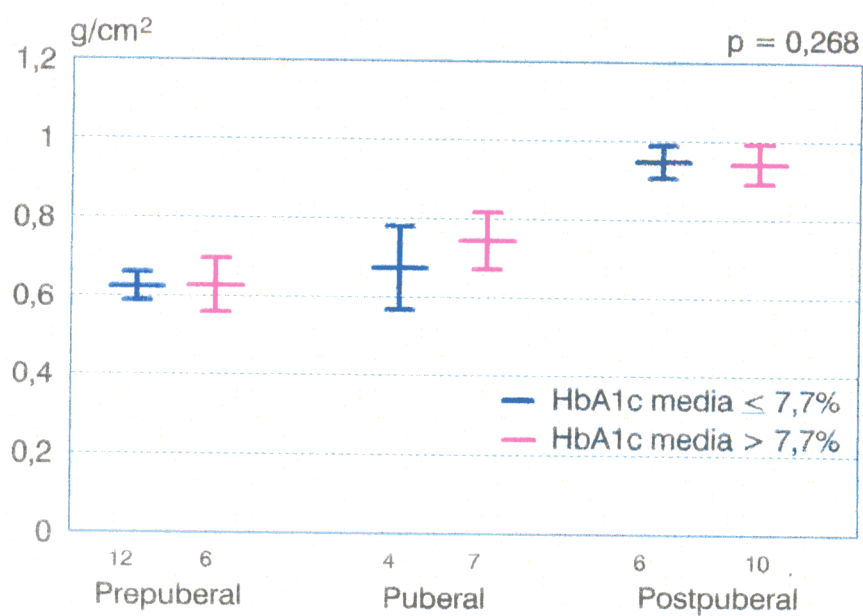


Figura 46. IC 95% de la DMO de la Columna Lumbar en pacientes diabéticos (n = 45) diferenciando por estadio puberal y Hemoglobina glicosilada media.

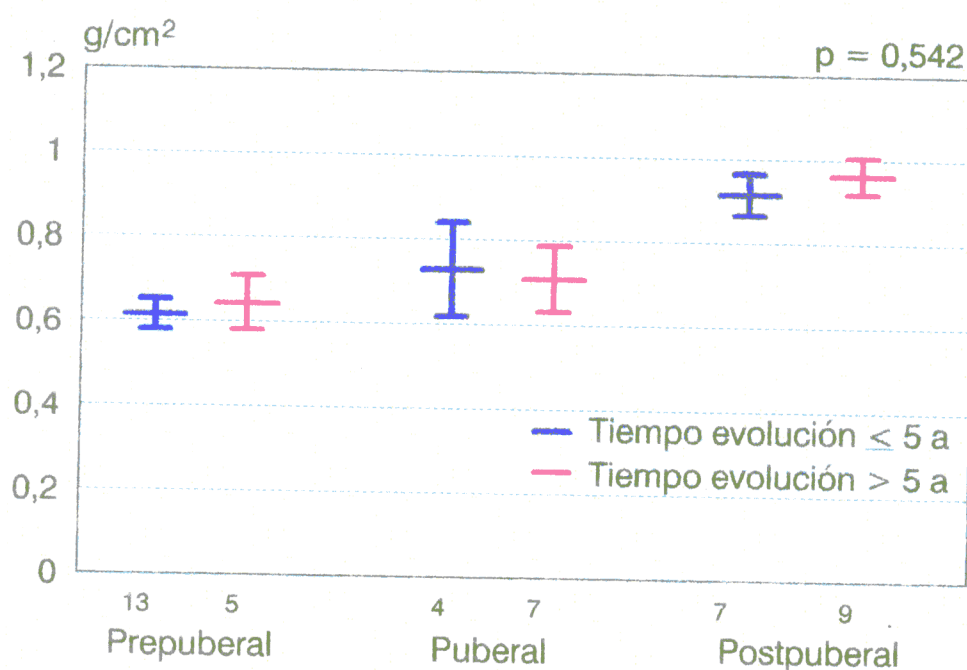


Figura 47. IC 95% de la Columna Lumbar en pacientes diabéticos (n = 45) diferenciando por estadio puberal y tiempo de evolución de la enfermedad.

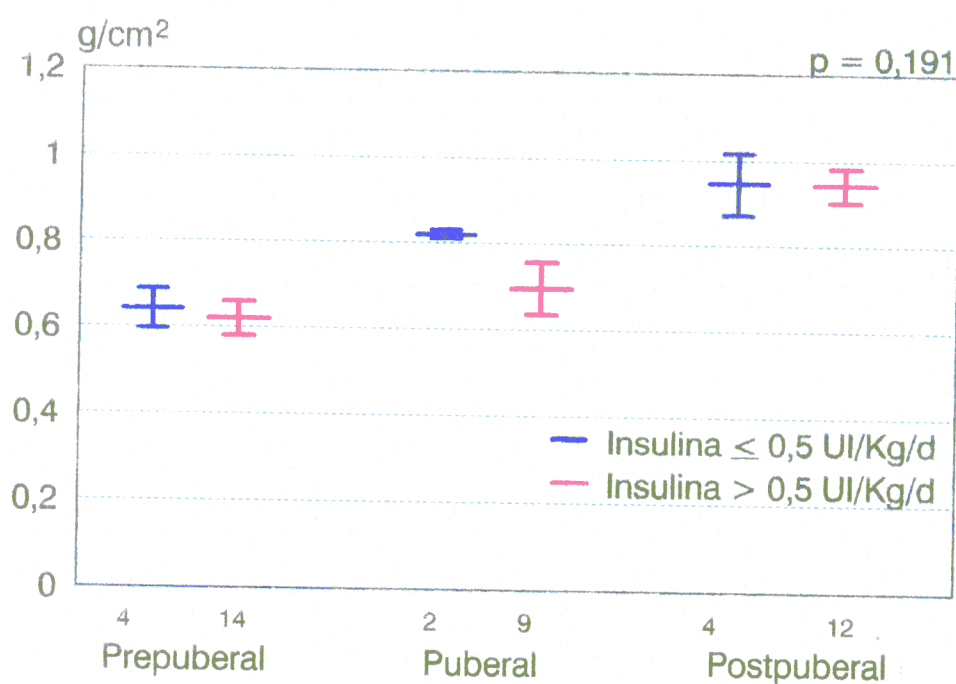


Figura 48. IC 95 % de la DMO de la Columna Lumbar en pacientes diabéticos (n = 45) diferenciando por estadio puberal y dosis de insulina administrada (UI/kg/d).

Tampoco se encontraron DMO diferentes según el momento del diagnóstico de la enfermedad (prepuberal, puberal o postpuberal), obteniendo tanto en columna como en las diferentes partes del antebrazo $p > 0,05$.

Se quiso investigar si la dosis de insulina o la HbA_{1c} media de los tres años previos al estudio era diferente en los diabéticos de más o de menos de 5 años de evolución. Se encontró que las HbA_{1c} medias eran similares, sin embargo, la dosis de insulina era un 21,4% más baja en los pacientes que llevaban menos tiempo de evolución, y dicha diferencia no se explicaba por el azar. ($p = 0,014$) (Tabla XL).

Tabla XL. Hemoglobina glicosilada media de los tres años previos al estudio (%) y dosis de insulina utilizada para mantener la glucemia (UI/kg/d), en los diabéticos de más y en los de menos de 5 años de evolución. Media (desviación estándar) y nivel de significación estadística "p".

	Tiempo de evolución		p
	< 5 años (n = 24)	> 5 años (n = 21)	
HbA _{1c} media	8,05 (2,14)	8,19 (1,16)	0,803
Dosis de insulina	0,7 (0,24)	0,85 (0,12)	0,014

Se ha investigado si existe alguna correlación entre las diferentes DMO de columna y antebrazo y los parámetros de control metabólico (dosis de insulina, HbA_{1c}) y tiempo de evolución de la diabetes (Tabla XLI).

No se encontró ninguna correlación estadísticamente significativa. Únicamente en la región ultradistal del antebrazo existe una correlación $r = 0,329$ con el tiempo de evolución de la enfermedad.

Tabla XLI. Coeficientes de correlación (r) de las diferentes DMO del grupo diabético, controlando por estadio puberal y sexo, y las variables de control metabólico (Hemoglobina glicosilada media, dosis de insulina), tiempo de evolución de la diabetes y edad al diagnóstico de la enfermedad. * $p = 0,031$.

	HbA _{1c}	Dosis Insulina	T. evolución	Edad diagnóstico
DMO L1-L4	- 0,0901	- 0,2772	0,2066	0,0059
DMO RCUD	- 0,0581	- 0,2965	0,3287*	- 0,1177
DMO RC1/3	0,0434	- 0,0912	0,1612	0,1171
DMO RCMID	- 0,0453	- 0,2526	0,1423	0,1299
DMO RCtotal	- 0,0152	- 0,2406	0,2088	0,0659

DMO: Densidad mineral ósea; L1L4: columna lumbar; RCUD: región ultradistal del antebrazo; RC1/3: tercio distal del antebrazo; RC MID: región medio-distal del antebrazo; RC total: Antebrazo; HbA_{1c}: Hemoglobina Glicosilada media, T.evolución: tiempo de evolución de la diabetes.

Se encontró una correlación negativa entre la edad al diagnóstico y la dosis de tratamiento ($r = - 0,405$) y positiva entre el tiempo de evolución y la dosis de tratamiento ($r = 0,386$), ambas estadísticamente significativas. Es decir, que la dosis de insulina recibida para mantener la glucemia era menor en los que tuvieron un diagnóstico más tardío y mayor en los que llevaban más tiempo de evolución.

2.2.3. Incremento y pico de masa ósea en pacientes diabéticos:

El incremento de masa ósea en varones y mujeres diabéticas es similar al del grupo control, encontrando los mayores incrementos en las edades de mayor crecimiento y desarrollo, es decir, durante el brote puberal.

Así, en **columna lumbar**, el mayor incremento de masa ósea en varones se produce en el paso de los 13-14 años (con una DMO media de $0,684 \text{ g/cm}^2$) a los 15-16 años (con una DMO media de $0,818 \text{ g/cm}^2$), lo cual supone un aumento de un 16,4%. En mujeres diabéticas, en estos mismos intervalos de edad las DMO media son $0,799$ y $0,951 \text{ g/cm}^2$, lo cual supone un incremento de masa ósea de un 16% (Tabla XLII).

En **antebrazo** el incremento de masa ósea más marcado se ha producido en varones en el paso de los 15-16 a los 17-18 años, con un aumento que ha oscilado entre un 21% en la región ultradistal y un 30% en el tercio distal del antebrazo (Tablas XLIII a XLVI).

En mujeres, sin embargo el mayor aumento de masa ósea en antebrazo se produjo en el paso de los 13-14 a los 15-16 años, con incrementos de hasta un 20%, como se puede apreciar en la región ultradistal del antebrazo, donde se pasa de una DMO de 0,305 g/cm² a 0,367 g/cm² (Tabla XLIII).

Se ha relacionado el incremento de masa ósea de columna lumbar y antebrazo y la velocidad de crecimiento en el grupo de pacientes diabéticos, sin encontrar una correlación positiva estadísticamente significativa. De hecho, el 76 % de la variabilidad de la velocidad de crecimiento viene determinada por las variables edad y el sexo, no influyendo el incremento de masa ósea ($p = 0,208$).

El **pico de masa ósea** alcanzado en los pacientes diabéticos es más bajo que el del grupo control, situándose en varones entre un mínimo de un 3,7% menor en el tercio distal y un máximo de un 21% menor en la región ultradistal del antebrazo.

En las mujeres diabéticas analizadas el pico de masa ósea alcanzado se ha situado más cercano al de las voluntarias sanas, a un mínimo de un 1% en la región ultradistal y un máximo de un 5,4% en el tercio distal del antebrazo (Tablas XLII a XLVI).

En la columna lumbar el pico de masa ósea alcanzado también es menor en el grupo de los pacientes diabéticos, tanto en varones como en mujeres. Así, los varones diabéticos estudiados alcanzaron un pico de masa ósea un 8,4% menor, y las mujeres diabéticas un 3% más bajo comparado con la población control.

2.3. COMPARACION DEL GRUPO DIABETICO CON LA POBLACION SANA DE REFERENCIA:

2.3.1. Diferencias de mineralización:

De forma global existe una menor masa ósea medida por densitometría dual de rayos X en los pacientes diabéticos con respecto al grupo control, tanto en columna lumbar como en antebrazo (Tablas XLII a XLVI). Las diferencias son más marcadas en varones.

En hueso trabecular, medido en **columna lumbar L1-L4**, los intervalos de edad en los que se encuentran mayores diferencias de DMO son los 13-14 años, con una DMO media en columna lumbar a -2,16 DE en varones y -1,15 DE en mujeres (Tabla XLII), lo cual supone una masa ósea un 24,6% menor en varones y un 13 % menor en mujeres.

Por estadio puberal de Tanner, las mayores diferencias de masa ósea en columna lumbar se encuentran en los estadios III y IV con DMO medias a -1,73 DE y a -1,96 DE en varones y a -1,06 DE y -1,82 DE en mujeres respectivamente en dichos estadios puberales de Tanner.

Cuando se valora únicamente el desarrollo puberal, se aprecia que es durante el brote puberal donde las diferencias de medias de DMO son más grandes, a -1,5 DE en varones y a -1,3 DE en mujeres.

Si se estudia la masa ósea en la **región ultradistal del antebrazo (RCUD)**, también rica en hueso trabecular, se encuentran resultados similares, con DMO más bajas tanto en varones como en mujeres diabéticas.

Sin embargo, en la región ultradistal, la mayor diferencia aparece en el intervalo de edad de los 9-10 años en varones con una DMO media a -1,74 DE respecto al grupo control y a -1,49 DE a los 13-14 años en mujeres, lo cual supone unas DMO un 19,6%

y un 15,3% menor respectivamente respecto al grupo control.

Al dividir la población por estadio puberal según Tanner las mayores diferencias de DMO en la región ultradistal del antebrazo se encuentran en el estadio puberal III en varones, a -2 DE y en el estadio IV en mujeres a -1,45 DE.

La DMO medida en un área rica en hueso cortical, como es el **tercio distal del antebrazo (RC1/3)**, es también menor en los pacientes diabéticos al compararlos con el grupo control, con una DMO media a -1,95 DE a los 15-16 años en varones y a -1,52 DE a los 17-18 años en mujeres.

Por estadio puberal, la mayor diferencia de masa ósea en RC1/3 en varones se aprecia en el brote puberal, a -1,33 DE, mientras que en mujeres es llamativa la diferencia tanto durante el brote puberal, a -0,94 DE como en el periodo pospuberal, a -1,64 DE.

En una zona compuesta por una mezcla de hueso cortical y trabecular, la **región medio-distal del antebrazo (RCMID)**, se encontró una DMO media a -1,46 DE en los varones de 15-16 años y a -0,81 DE en las mujeres de 17-18 años con respecto al grupo de voluntarios sanos.

Por estadio de Tanner, la DMO de RCMID de los diabéticos se situó en el estadio III a -2,26 DE en varones y a -1,47 DE en mujeres.

Por último, si analizamos la **masa ósea del antebrazo (RC total)**, teniendo en cuenta tanto la región ultradistal, como el tercio distal y la región medio-distal, se encuentra que los pacientes diabéticos siguen teniendo DMO medias más bajas que los sanos, hallando las diferencias más marcadas durante el brote puberal en varones (-1,3 DE) y durante el brote puberal y posteriormente en mujeres (a -1,12 DE y a -1,8 DE respectivamente).

Los intervalos de edad en los que las diferencias de masa ósea de RCtotal fueron más acusadas son los 15-16 años en varones, con DMO a -1,57 DE y los 13-14 años en mujeres, con DMO a -1,05 DE.

En las tablas XLII a XLVI quedan reflejados los valores medios de DMO obtenidos en este estudio, su desviación estándar y el tamaño muestral, tanto en el grupo control como en el de diabéticos para apreciar mejor las diferencias entre ambos.

Asimismo, se representa de forma gráfica las DMO del grupo diabético sobre las curvas de normalidad obtenidas tras el análisis de la densitometría de la población de referencia estudiada.

Se han señalado con distintos colores aquellos pacientes diabéticos que llevaban más de cinco años con la enfermedad (verde), los que tenían peor control glucémico (azul), determinado por la HbA_{1c} media de los últimos tres años mayor de 7,7% y aquellos que tenían estas dos condiciones asociadas (rosa), es decir, que además de llevar más de cinco años con la diabetes, tenían un mal control metabólico. A aquellos diabéticos diagnosticados hace menos de cinco años y que tenían un buen control metabólico se les adjudicó el color rojo.

El objetivo de indicar con diferentes colores a los pacientes fue visualizar, si aquellos que presentaban peor control de su diabetes o más tiempo de evolución se situaban con mayor frecuencia por debajo de las -2 DE del grupo control.

De los pacientes diabéticos, diez varones (55,6%) y once mujeres (40,7%), llevaban diagnosticados más de cinco años, y seis varones (33,3%) y diecisiete mujeres (63%) tenían una HbA_{1c} media mayor de 7,7%. Cuatro varones (22,2%) y ocho mujeres diabéticas (29,6%) tenían un mal control diabético y además llevaban más de cinco años de enfermedad (Figuras 50 y 52).

2.3.1.1 Densidad mineral ósea en columna lumbar en sanos y diabéticos:

Tabla XLII: Densidad mineral ósea en columna lumbar (L1-L4) por intervalos de edad en pacientes diabéticos y grupo control (media, desviación estándar, n). $p < 0.05$.

Edad (años)	VARONES						MUJERES					
	Sanos			Diabéticos			Sanas			Diabéticas		
	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	n
≤ 4	0.547	0.043	6				0.548	0.045	11			
5 - 6	0.598	0.064	8				0.571	0.058	16	0.532	0.091	2
7 - 8	0.615	0.054	17	0.617	0.044	3	0.601	0.044	15	0.603	0.042	2
9 - 10	0.680	0.057	15	0.601	0.082	3	0.691	0.093	19	0.697		1
11-12	0.727	0.059	18	0.637	0.033	4	0.785	0.108	23	0.707	0.095	9
13-14	0.907	0.103	13	0.684	0.044	2	0.919	0.104	20	0.799	0.146	4
15-16	0.985	0.099	18	0.818	0.001	2	0.990	0.096	16	0.951	0.058	6
17-18	1.030	0.104	8	0.947	0.008	2	0.995	0.081	10	0.967	0.098	3
≤ 19	1.071	0.116	8	0.981	0.112	2	1.077	0.096	5			

varones $p=0,000$, mujeres $p=0,003$

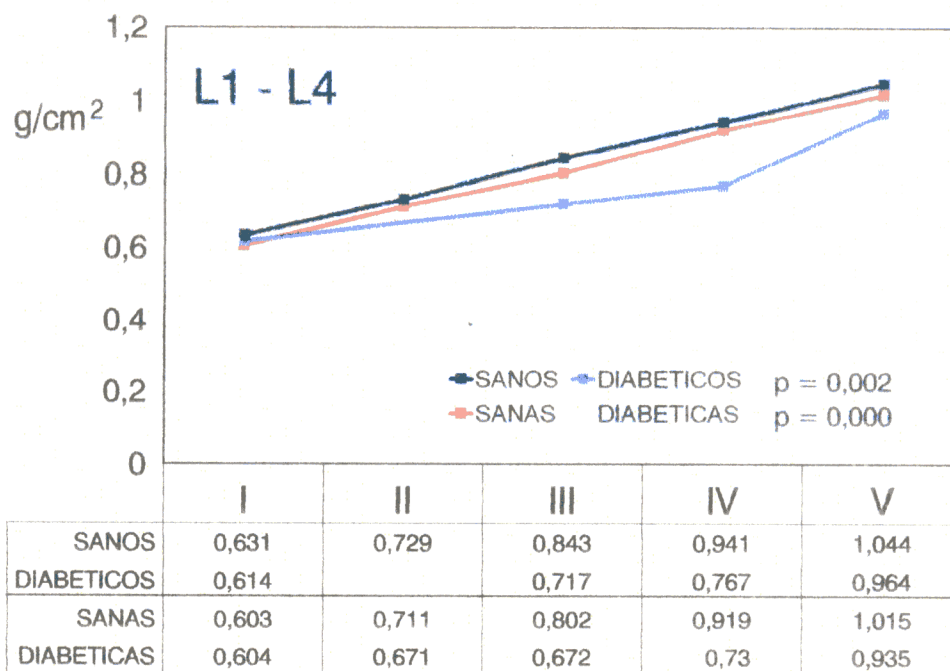


Figura 49. DMO media de columna Lumbar L1-L4 en voluntarios sanos (n=246) y pacientes diabéticos (n=45) según estadio puberal de Tanner y sexo.

En la figura 49 se representa la DMO media de columna lumbar por estadio puberal de Tanner. Se puede observar cómo la DMO media de la población diabética se encuentra por debajo de la DMO media de los voluntarios sanos en ambos sexos. Al igual que sucedía en el grupo control, no se encontraron diferencias significativas de DMO entre varones y mujeres diabéticas.

En las figuras 50 y 52 se exponen los resultados de DMO del grupo diabético, según sexos y se comparan con los valores normales del grupo control. Siete varones (38,9%) y tres mujeres (11,1%) diabéticas presentaron una DMO por debajo de las -2 DE respecto al grupo de voluntarios sanos.

El 50% de los varones con HbA_{1c} media superior a 7,7% y el 30% de los que llevaban más de cinco años de enfermedad tenían una DMO que se situaba por debajo de las -2 DE.

En cuanto a las mujeres diabéticas, tan sólo una de las ocho con HbA_{1c} mayor de 7,7% y más de cinco años de diabetes, tenía una DMO inferior a las -2 DE. Dieciséis mujeres diabéticas con HbA_{1c} media superior a 7,7% tenían una DMO situada entre la media y 2 DE comparada con el grupo control (el 88,2% entre la media y 1 DE).

Sólo un varón (5,5%) y seis mujeres (22,2%) tienen una DMO en columna lumbar superior a la media del grupo control. El resto de los diabéticos (84%) presentaron DMO inferiores a la media. Además, es importante señalar, el 28,9% de los pacientes (13 casos) tenían una DMO en columna lumbar inferior a -1 DE, y de ellos, el 61,5% eran varones.

En las figuras 51 y 53 se representan en forma de nube de puntos las DMO de columna lumbar en sanos y diabéticos en ambos sexos. La recta de regresión lineal es casi paralela pero inferior a la de los individuos sanos, y la diferencia en varones es más marcada que en mujeres.

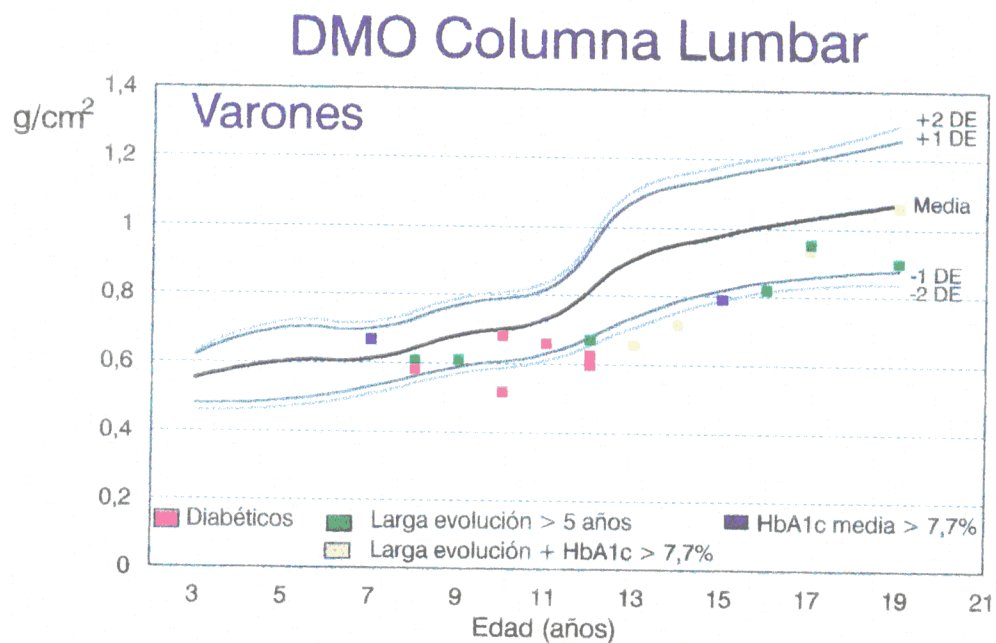


Figura 50. DMO Columna Lumbar L1-L4 en varones sanos (n=111) y diabéticos (n=18) según el tiempo de evolución de la enfermedad y la HbA_{1c} media.

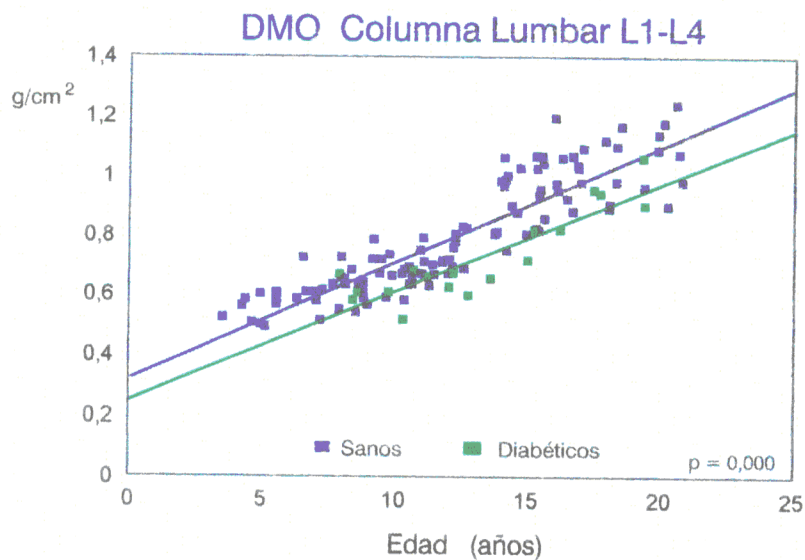


Figura 51. DMO en Columna Lumbar en varones sanos (n=111) y diabéticos (n=18).

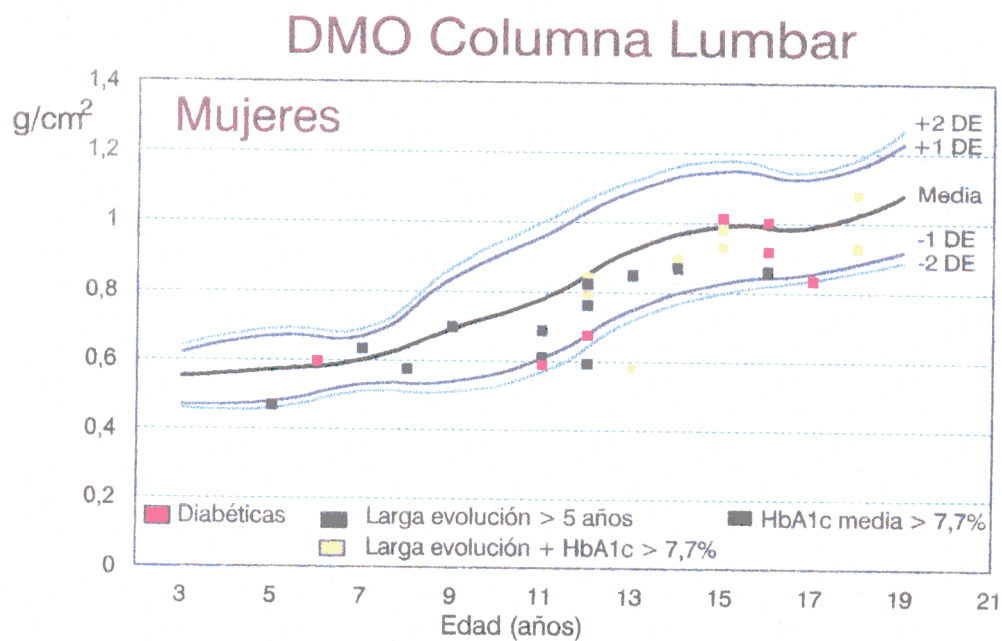


Figura 52. DMO Columna Lumbar L1-L4 en mujeres sanas (n=135) y diabéticas (n=27) según el tiempo de evolución de la enfermedad y la HbA_{1c} media.

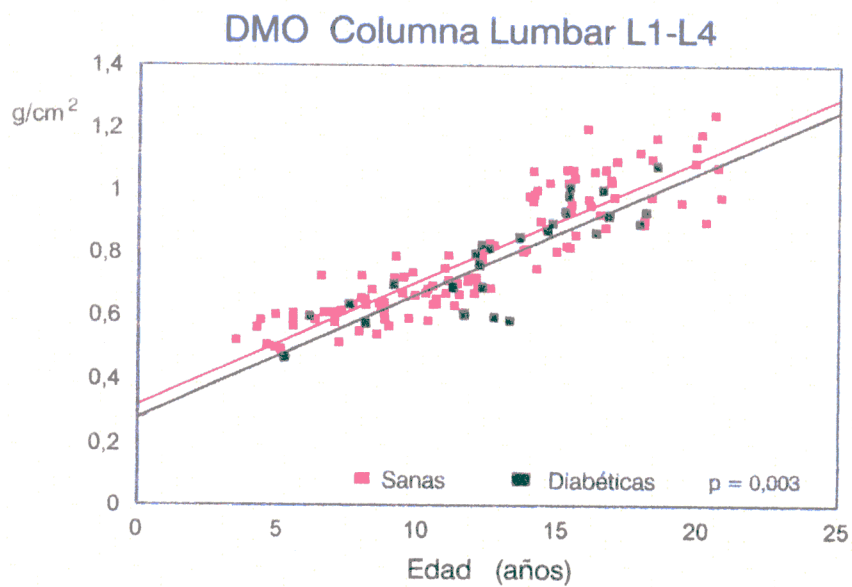


Figura 53. DMO en Columna Lumbar en mujeres sanas (n=135) y diabéticas (n=27).

2.3.1.2 Densidad de masa ósea en la Región Ultradistal del antebrazo (RCUD):

En la tabla XLIII quedan expuestos los valores de la DMO media de la región ultradistal del antebrazo de sanos y diabéticos de ambos sexos por intervalos de edad.

La diferencia de masa ósea es mayor en los varones que en las mujeres diabéticas, sobre todo una vez iniciado el brote puberal (a partir de los 9-10 años), como se puede ver en las figuras 54 y 56.

En la figura 54 quedan representadas las DMO medias por estadio puberal de Tanner en sanos y diabéticos de ambos sexos. La mayor diferencia en varones se encuentra en el estadio III, con una DMO un 19,5% menor en diabéticos. En el estadio IV de Tanner, las mujeres diabéticas tienen una DMO media un 16,6% más baja.

En la figura 55 se observa que dos varones diabéticos (11,1%) presentan una DMO por debajo de las -2 DE y otros seis (33,3%) una DMO entre -1 DE y -2 DE. Tan sólo dos pacientes (11,1%) superan el valor de la media de los voluntarios sanos. De los varones diabéticos con DMO inferior a -1 DE dos llevaban más de cinco años de evolución y otros dos tenían una hemoglobina glicosilada media superior a 7,7%.

En la figura 57 se superponen los valores de DMO de las mujeres diabéticas sobre las curvas de normalidad obtenidas de la población sana. Seis diabéticas (22,2%) presentaron una DMO superior a la media de la población sana. Cinco pacientes (18,5%) tuvieron una DMO inferior o igual a -2DE respecto al grupo control. De éstas últimas, cuatro (80%) tenían edades comprendidas entre los 11 y los 14 años, situándose en pleno brote puberal.

De las pacientes con DMO inferior o igual a las -2 DE, dos llevaban más de cinco años con la diabetes y tres tenían una HbA_{1c} media mayor de 7,7%. Una de ellas llevaba más de cinco años diagnosticada y además tuvo un mal control metabólico.

En las gráficas de nubes de puntos (56 y 58) aparecen las DMO de la región ultradistal del antebrazo de cada uno de los individuos participantes del estudio y se compara, por sexos, la DMO de sanos y diabéticos. Las rectas de regresión lineal reflejan la diferencia de masa ósea entre la población sana y diabética.

Tabla XLIII: DMO de la región ultradistal del antebrazo (RCUD) en la población estudiada por grupos de edad (media, desviación estándar, n). $p < 0,05$.

Edad (años)	VARONES						MUJERES					
	Sanos			Diabéticos			Sanas			Diabéticas		
	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	n
< 4	0.260	0.010	6				0.259	0.015	11			
5-6	0.277	0.021	8				0.263	0.031	16	0.215	0.025	2
7-8	0.291	0.029	17	0.297	0.023	3	0.275	0.025	15	0.301	0.001	2
9-10	0.337	0.038	15	0.271	0.016	3	0.299	0.028	19	0.266		1
11-12	0.346	0.033	18	0.294	0.027	4	0.311	0.034	23	0.289	0.036	9
13-14	0.394	0.042	13	0.333	0.027	2	0.360	0.037	20	0.305	0.034	4
15-16	0.439	0.065	18	0.367	0.079	2	0.383	0.043	16	0.367	0.024	6
17-18	0.446	0.065	8	0.445	0.022	2	0.384	0.024	10	0.380	0.013	3
> 19	0.466	0.067	8	0.367	0.050	2	0.403	0.023	5			

varones $p=0,000$, mujeres $p=0,001$

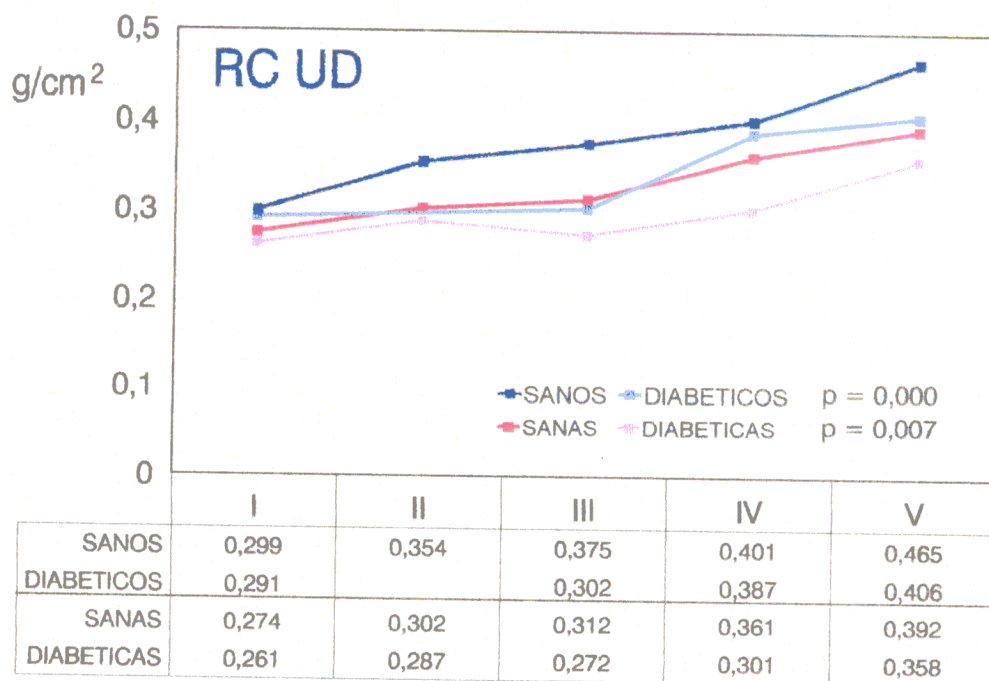


Figura 54. DMO media de la región ultradistal del antebrazo (RCUD) en voluntarios sanos ($n=246$) y pacientes diabéticos ($n=45$) según estadio puberal de Tanner y sexo.

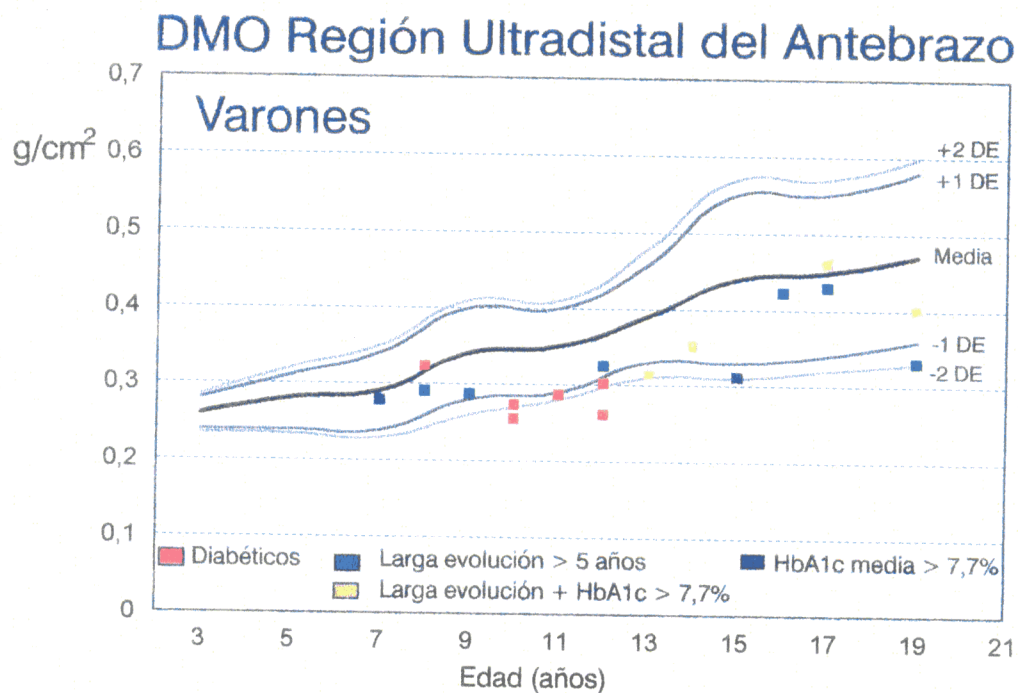


Figura 55. DMO de la región ultradistal del antebrazo en varones sanos (n=111) y diabéticos (n=18) según el tiempo de evolución de la enfermedad y la HbA_{1c} media.

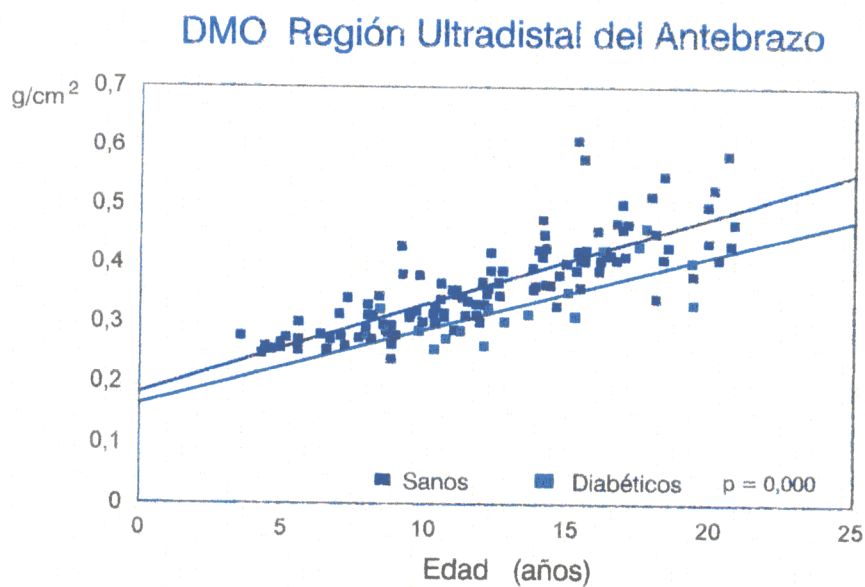


Figura 56. DMO en la región ultradistal del antebrazo en varones sanos (n=111) y diabéticos (n=18).

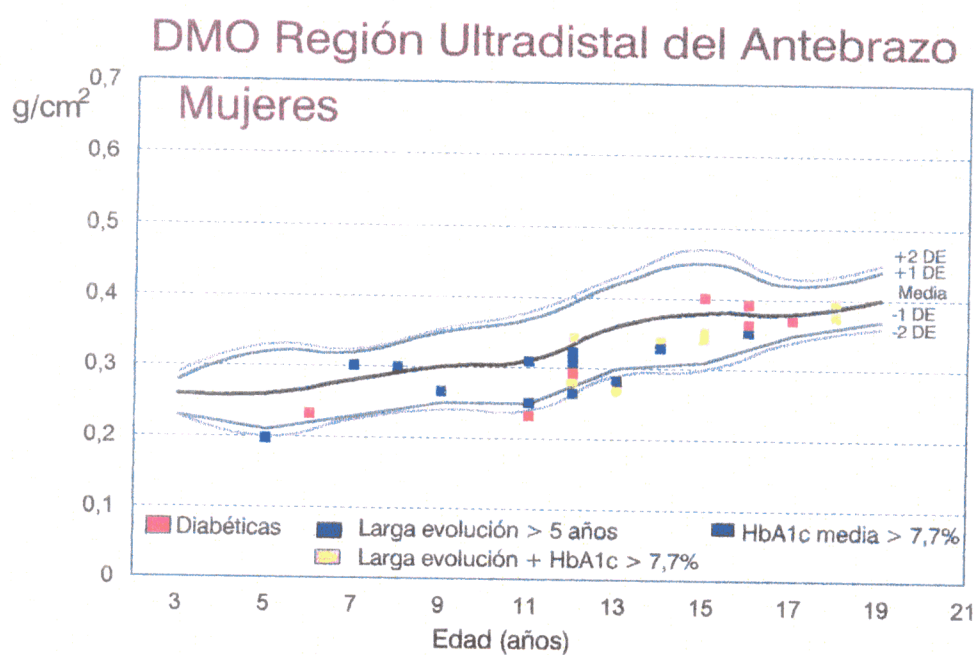


Figura 57. DMO en la región ultradistal del antebrazo en mujeres sanas (n=135) y diabéticas (n=27) según el tiempo de evolución de la enfermedad y la HbA_{1c} media.

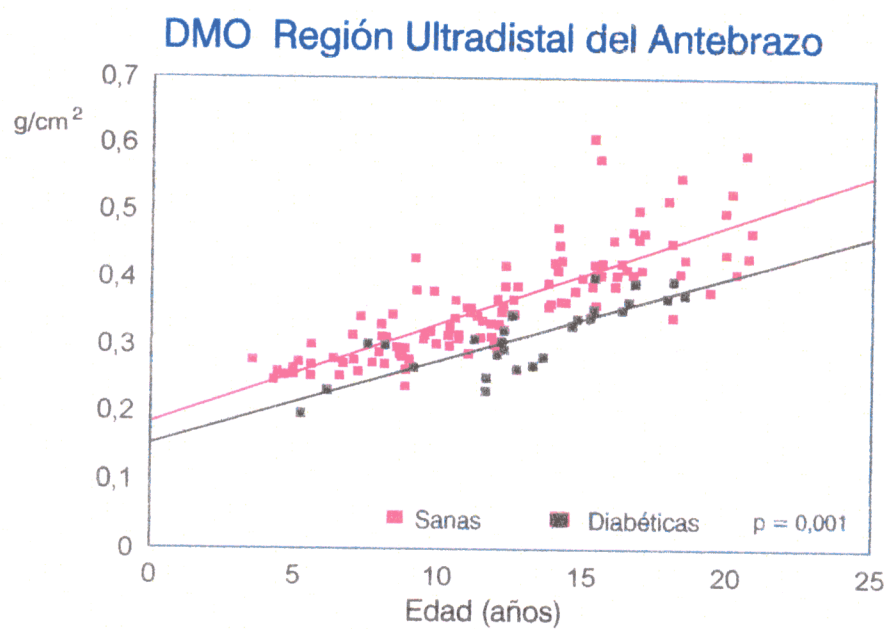


Figura 58. DMO en la región ultradistal del antebrazo en mujeres sanas (n=135) y diabéticas (n=27).

2.3.1.3. Densidad mineral ósea del tercio distal del antebrazo (RC 1/3):

En el tercio distal del antebrazo, rico en hueso cortical, también se encontraron diferencias de masa ósea en ambos sexos, pero más marcado en varones (Tabla XLIV y Figuras 59 a 63).

Así, los varones diabéticos estudiados llegan a tener hasta un 20,8% menos de masa ósea que los sanos a la edad de 15-16 años. En mujeres la diferencia es menos marcada, de hasta un 8% a la edad de 13-14 años.

En la figura 59 se representan las DMO medias por estadio puberal de Tanner de sanos y diabéticos de ambos sexos. Las mayores diferencias de masa ósea se aprecian en los estadios III y IV en ambos sexos.

Así, en los estadios III y IV, los varones diabéticos tienen una densidad mineral ósea media a -2,48 DE y a -1,6 DE y las mujeres a -1,05 DE y a -1,04 DE respectivamente en dichos estadios de Tanner.

En las figuras 60 y 62 aparecen representados los valores de la DMO del tercio distal del antebrazo de los pacientes diabéticos sobre las curvas de normalidad. La tercera parte de los varones y mujeres diabéticos (6 y 9 pacientes respectivamente) presentaron una DMO inferior a -1 DE respecto al grupo control.

De los diabéticos con DMO inferior a -1 DE, cuatro varones (22,2%) y cinco mujeres (18,5%) llevaban más de cinco años diagnosticados. Seis pacientes (dos varones y cuatro mujeres) presentaron un mal control metabólico con HbA_{1c} media >7,7%. Un varón y tres mujeres diabéticas tenían estas dos condiciones asociadas, es decir, llevaban más de cinco años de evolución de la enfermedad y un deficiente control glucémico.

En las figuras 61 y 63 aparecen las gráficas de nubes de puntos de las DMO de sanos y diabéticos de ambos sexos con sus respectivas rectas de regresión lineal, estando siempre por debajo la correspondiente a los pacientes diabéticos. Las diferencias entre ambas se van acentuando conforme avanza la edad.

Tabla XLIV: DMO del tercio distal del antebrazo (RC1/3) en la población estudiada por grupos de edad (media, desviación estandar, n). $p < 0,05$.

Edad (años)	VARONES						MUJERES					
	Sanos			Diabéticos			Sanas			Diabéticas		
	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	n
< 4	0.369	0.022	6				0.354	0.026	11			
5-6	0.410	0.030	8				0.402	0.035	16	0.365	0.043	2
7-8	0.435	0.024	17	0.442	0.034	3	0.435	0.026	15	0.472	0.038	2
9-10	0.497	0.023	15	0.477	0.014	3	0.477	0.045	19	0.464		1
11-12	0.536	0.029	18	0.511	0.008	4	0.534	0.053	23	0.495	0.043	9
13-14	0.608	0.068	13	0.518	0.028	2	0.611	0.047	20	0.562	0.019	4
15-16	0.684	0.073	18	0.542	0.008	2	0.638	0.029	16	0.612	0.021	6
17-18	0.732	0.056	8	0.705	0.118	2	0.642	0.023	10	0.607	0.029	3
> 19	0.735	0.065	8	0.708	0.007	2	0.688	0.035	5			

varones $p=0,001$, mujeres $p=0,001$

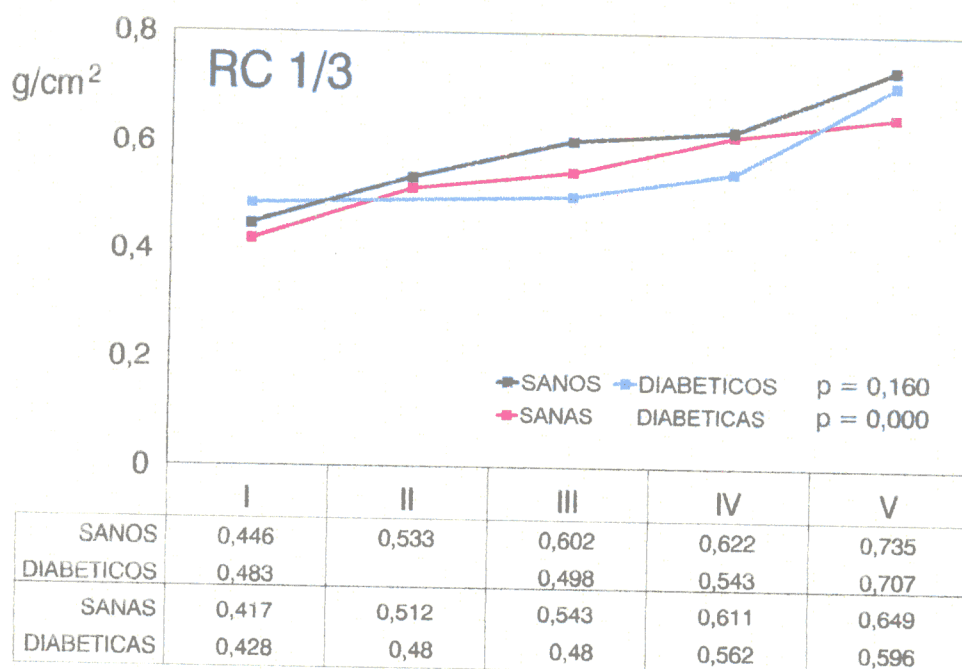


Figura 59. DMO media del tercio distal del antebrazo (RC1/3) en voluntarios sanos ($n=246$) y pacientes diabéticos ($n=45$) según estadio puberal de Tanner y sexo.

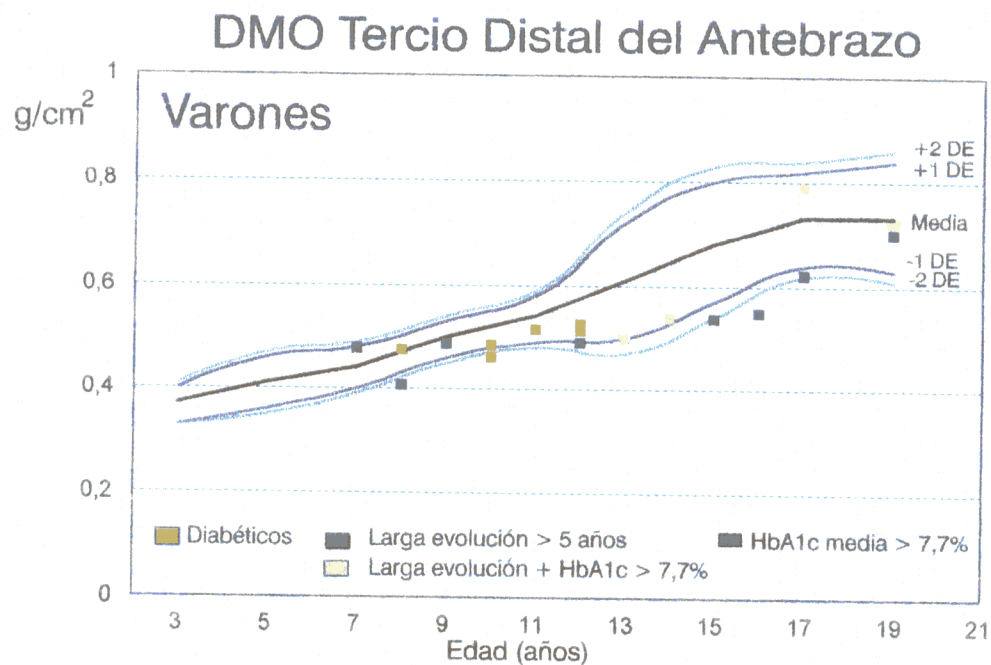


Figura 60. DMO del tercio distal del antebrazo en varones sanos (n=111) y diabéticos (n=18) según el tiempo de evolución de la enfermedad y la HbA_{1c} media.

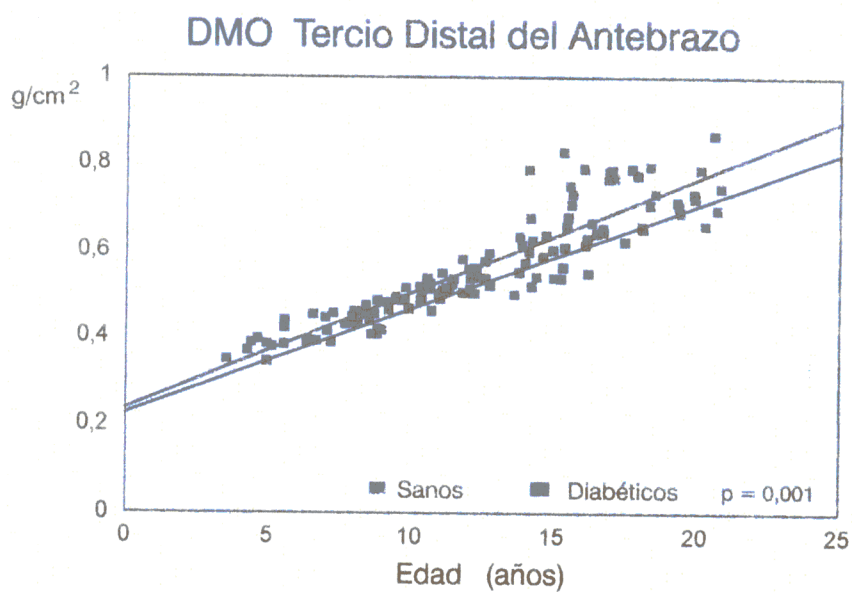


Figura 61. DMO del tercio distal del antebrazo en varones sanos (n=111) y diabéticos (n=18).

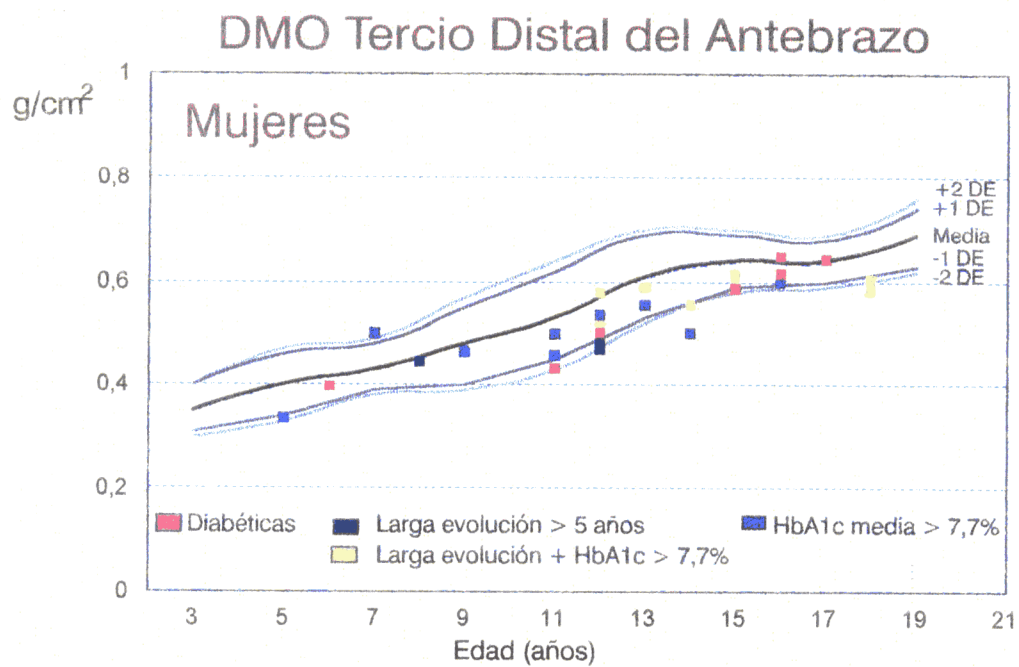


Figura 62. DMO del tercio distal del antebrazo en mujeres sanas (n=135) y diabéticas (n=27) según el tiempo de evolución de la enfermedad y la HbA_{1c} media.

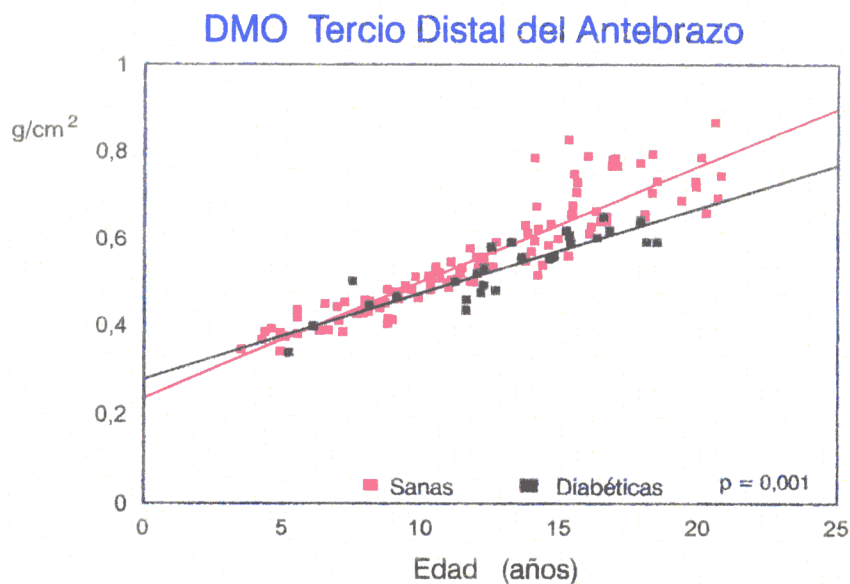


Figura 63. DMO del tercio distal del antebrazo en mujeres sanas (n=135) y diabéticas (n=27).

2.3.1.4. Densidad mineral ósea de la región medio-distal del antebrazo (RCMID):

Se ha analizado asimismo la DMO en una región del antebrazo en la que participa tanto el hueso trabecular como el cortical, la **región medio-distal**. En esta zona se encontraron también diferencias significativas de DMO entre sanos y diabéticos en ambos sexos (Tabla XLV y Figuras 64 a 68).

Los varones diabéticos presentaron DMO medias de hasta - 1,46 DE a los 15-16 años respecto al grupo control, lo cual supone una DMO en voluntarios sanos un 19,8% y un 21% mayor respectivamente. Por estadio de Tanner, la mayor diferencia apareció en el estadio III, con una DMO media a -2,29 DE de la población sana (Figura 64).

En las mujeres diabéticas, la mayor diferencia de masa ósea con respecto a las voluntarias sanas, se encontró entre los 11 y los 14 años, con DMO medias a - 0,79 DE, y en el intervalo de edad de los 17-18 años, con una DMO media a -0,81 DE. Los estadios III y V de Tanner son los que tuvieron DMO medias más alejadas comparadas con las del grupo control, a -1,47 DE y a -1,45 DE respectivamente (Figura 64).

En las figuras 65 y 67 aparecen superpuestos los valores de las DMO de los pacientes diabéticos sobre las curvas de normalidad obtenidas de la población sana.

Seis varones diabéticos (33,3%) tienen una DMO menor o igual a -1 DE respecto al grupo control. De ellos, cinco llevaban más de cinco años diagnosticado de su diabetes y además uno de ellos tenía un mal control metabólico, valorado por una HbA_{1c} media superior a 7,7%. El 11% de los diabéticos (2 pacientes) tenían DMO superiores o iguales a la media.

En cuanto a las mujeres diabéticas, siete (25,9%) tuvieron una DMO menor o igual a -1 DE respecto a su grupo de referencia de voluntarias sanas. De ellas, cinco tenían un mal control diabético, con una HbA_{1c} media mayor de 7,7% y tres llevaban más de cinco años con la diabetes. Dos pacientes cumplían las dos condiciones (más de cinco años de evolución y mal control glucémico). El 22,2% de las diabéticas (6 pacientes) tuvieron DMO superiores o iguales a la media.

En las figuras 66 y 68 se representa, en forma de nube de puntos las DMO de

los participantes del estudio, sanos y diabéticos, por sexos y sus respectivas rectas de regresión lineal. Se puede observar como las DMO de los diabéticos de ambos sexos se sitúan por debajo de la de los voluntarios sanos.

Tabla XLV: DMO de la región medio-distal del antebrazo (RCMID) en la población estudiada por grupos de edad (media, desviación estandar, n). $p < 0,05$.

Edad (años)	VARONES						MUJERES					
	Sanos			Diabéticos			Sanas			Diabéticas		
	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	n
< 4	0.314	0.008	6				0.302	0.017	11			
5-6	0.341	0.024	8				0.331	0.032	16	0.295	0.042	2
7-8	0.366	0.025	17	0.365	0.024	3	0.358	0.029	15	0.399	0.035	2
9-10	0.421	0.017	15	0.378	0.025	3	0.382	0.032	19	0.361		1
11-12	0.436	0.030	18	0.423	0.013	4	0.417	0.039	23	0.386	0.043	9
13-14	0.485	0.057	13	0.405	0.029	2	0.485	0.051	20	0.445	0.025	4
15-16	0.546	0.065	18	0.451	0.010	2	0.525	0.031	16	0.506	0.022	6
17-18	0.604	0.048	8	0.579	0.098	2	0.541	0.021	10	0.524	0.023	3
> 19	0.626	0.075	8	0.567	0.038	2	0.577	0.036	5			

varones $p=0,001$, mujeres $p=0,004$

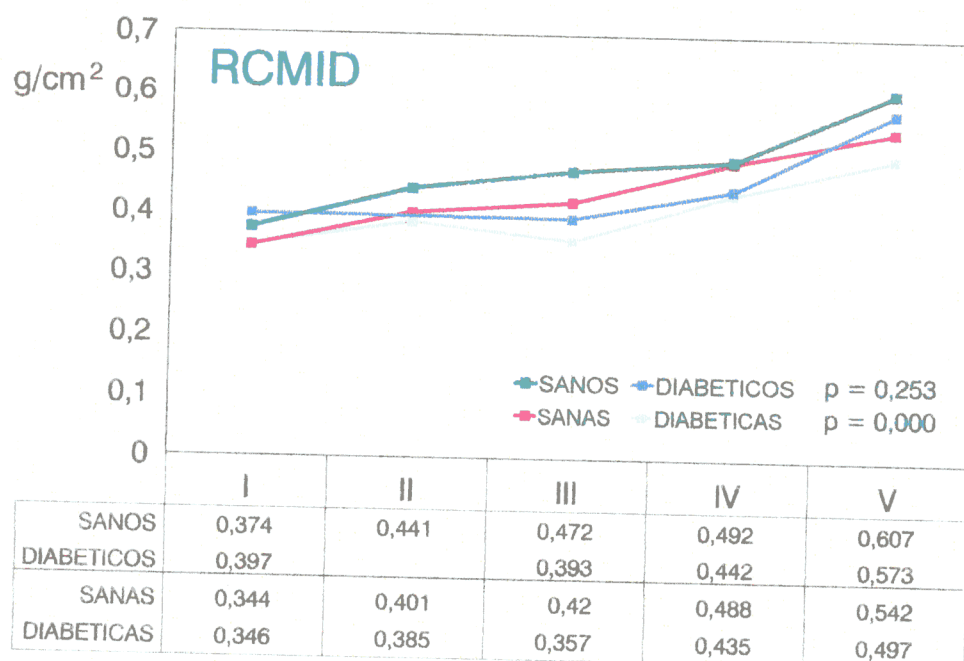


Figura 64. DMO media de la región medio-distal del antebrazo (RCMID) en sanos ($n=246$) y pacientes diabéticos ($n=45$) según estadio puberal de Tanner y sexo.

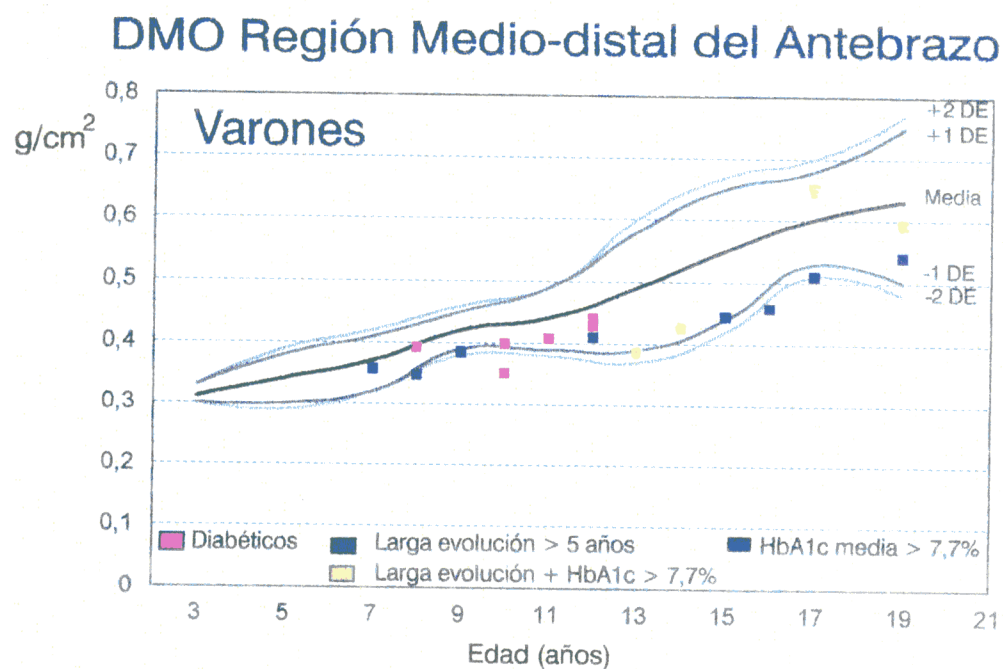


Figura 65. DMO de la región medio-distal del antebrazo en varones sanos ($n=111$) y diabéticos ($n=18$) según el tiempo de evolución de la enfermedad y la HbA_{1c} media.

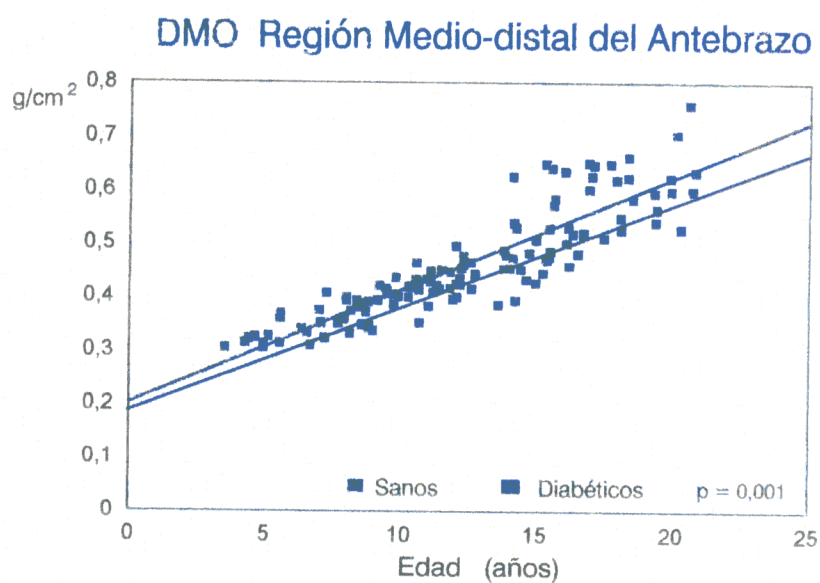


Figura 66. DMO de la región medio-distal del antebrazo en varones sanos ($n=111$) y diabéticos ($n=18$).

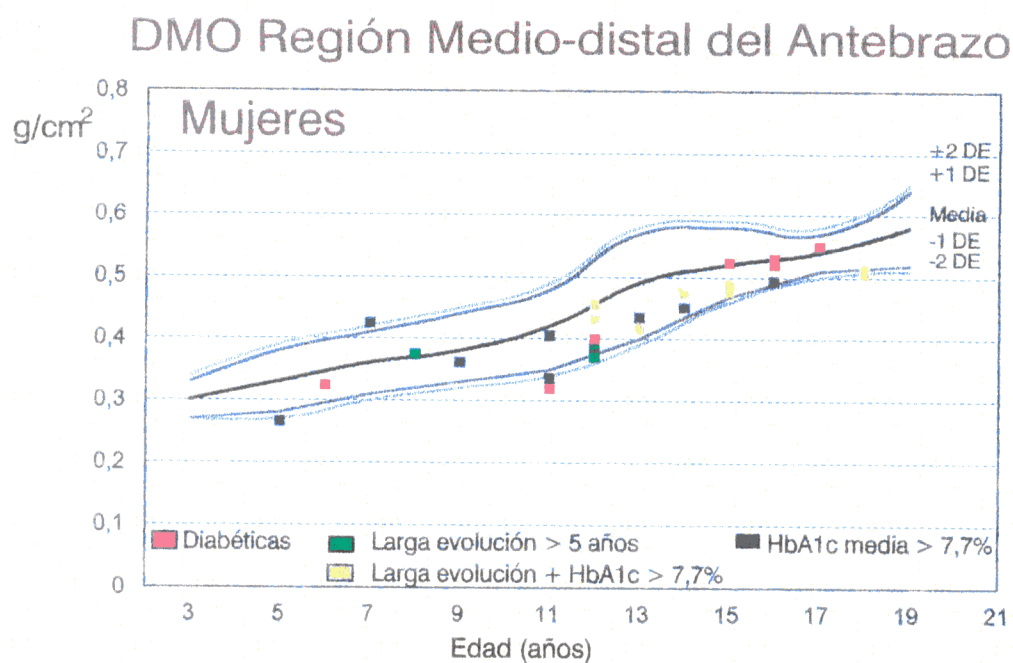


Figura 67. DMO de la región medio-distal del antebrazo en mujeres sanas (n=135) y diabéticas (n=27) según el tiempo de evolución de la enfermedad y la HbA_{1c} media.

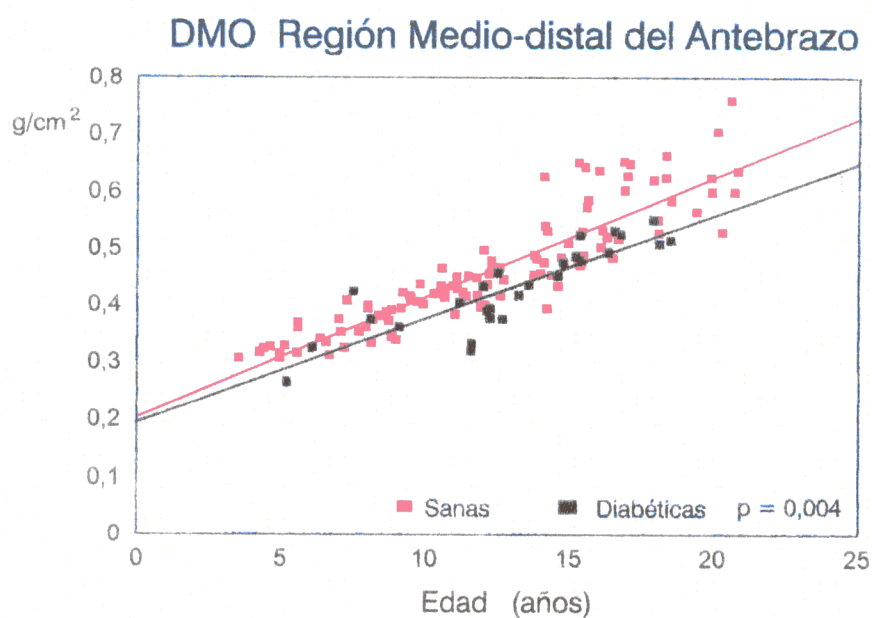


Figura 68. DMO de la región medio-distal del antebrazo en mujeres sanas (n=135) y diabéticas (n=27)

2.3.1.5. Densidad mineral ósea del antebrazo (RCtotal):

Por último, en la Tabla XLVI se recogen las medias, desviaciones estándar y tamaño muestral de las DMO de antebrazo de sanos y diabéticos de ambos sexos. El resultado se obtiene tras el análisis de las regiones ultradistal, mediodistal y tercio distal de radio y cúbito izquierdos.

Las mayores diferencias de masa ósea se aprecian en los varones entre los 13 y los 16 años, de hasta un 18%, lo cual corresponde a una DMO a -1,57 DE respecto al grupo de referencia. En las mujeres la mayor discrepancia se produce en el intervalo de edad de los 13-14 años con una DMO a -1,05 DE, un 9,4% más baja, que las voluntarias sanas.

En la figura 69 se representan las DMO medias de sanos y diabéticos por estadio puberal de Tanner. De nuevo, la diferencia más considerable se encontró en el estadio III de Tanner en ambos sexos, es decir, en pleno brote puberal.

En las figuras 70 y 72 aparecen las DMO de los pacientes diabéticos sobre las curvas de normalidad realizadas a partir de las DMO obtenidas de los voluntarios sanos.

De los siete varones diabéticos (38,9%) con DMO inferior a -1 DE cuatro llevaban más de cinco años diagnosticados y dos tenían un control glucémico poco satisfactorio, es decir, con HbA_{1c} media en los últimos años superior a 7,7%. Seis mujeres diabéticas (22,2%) tuvieron una DMO inferior a -1 DE, entre las que se encontraban una con una diabetes de más de cinco años, dos con un mal control metabólico y otra con las dos condiciones asociadas.

Tan sólo el 13% de los diabéticos (dos varones y cuatro mujeres) presentaron una DMO superior o igual a la media del grupo control.

En las figuras 71 y 73 se representa en gráficas de nubes de puntos las DMO de cada uno de los participantes del estudio. Los diabéticos tienen una DMO más baja que los voluntarios sanos, tal y como se aprecia por las rectas de regresión lineal respectivas.

Tabla XLVI: DMO del antebrazo (RCtotal) en la población estudiada por grupos de edad (media, desviación estandar, n).

Edad (años)	VARONES						MUJERES					
	Sanos			Diabéticos			Sanas			Diabéticas		
	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE	n
≤ 4	0.316	0.008	6				0.309	0.015	11			
5-6	0.344	0.021	8				0.333	0.030	16	0.298	0.037	2
7-8	0.366	0.024	17	0.369	0.023	3	0.358	0.023	15	0.396	0.028	2
9-10	0.419	0.017	15	0.378	0.015	3	0.384	0.032	19	0.364		1
11-12	0.437	0.027	18	0.413	0.008	4	0.417	0.038	23	0.387	0.039	9
13-14	0.490	0.054	13	0.412	0.032	2	0.480	0.043	20	0.435	0.018	4
15-16	0.549	0.063	18	0.450	0.027	2	0.512	0.031	16	0.494	0.017	6
17-18	0.593	0.049	8	0.573	0.082	2	0.521	0.017	10	0.507	0.017	3
≥ 19	0.611	0.072	8	0.550	0.039	2	0.558	0.027	5			

varones p=0,000, mujeres p=0,001

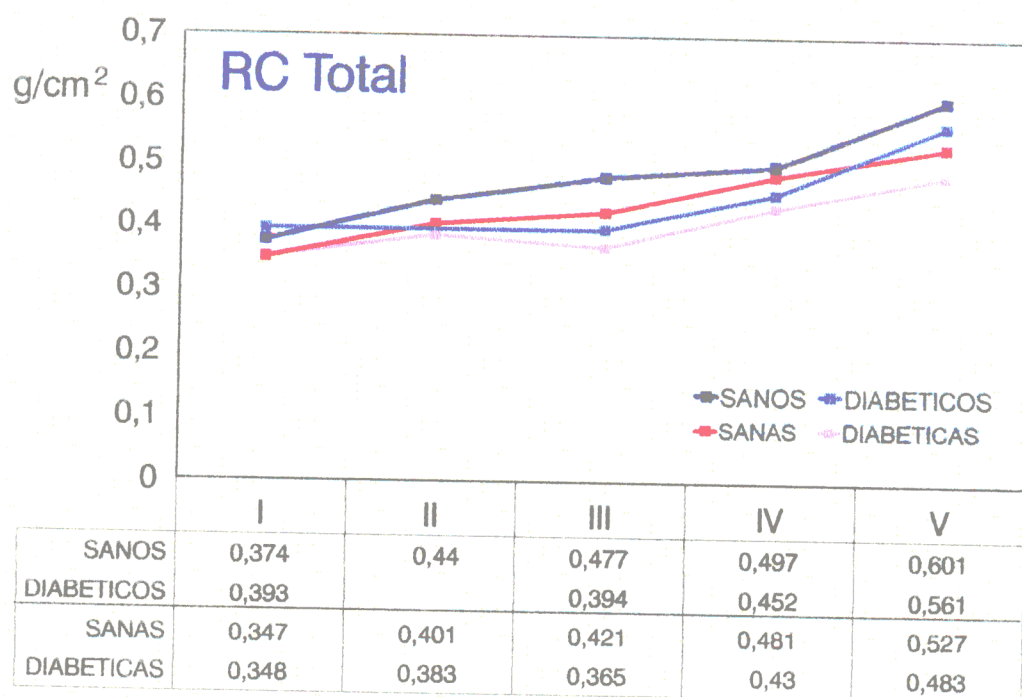


Figura 69. DMO media del antebrazo (RCtotal) en voluntarios sanos (n=246) y pacientes diabéticos (n=45) según estadio puberal de Tanner y sexo.

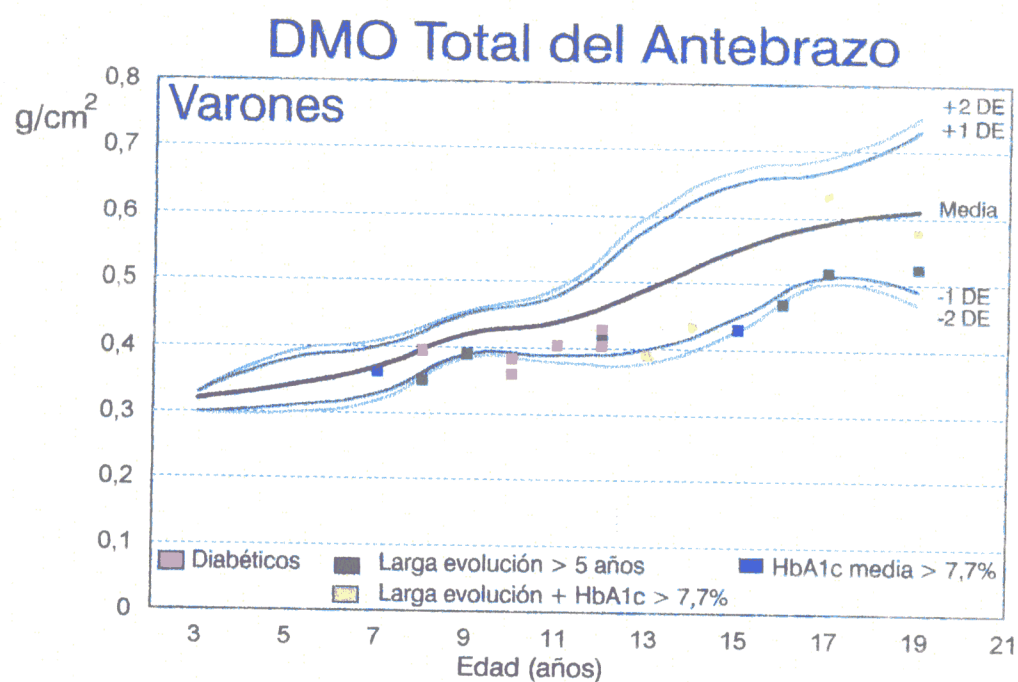


Figura 70. DMO del antebrazo en varones sanos (n=111) y diabéticos (n=18) según el tiempo de evolución de la enfermedad y la HbA_{1c} media.

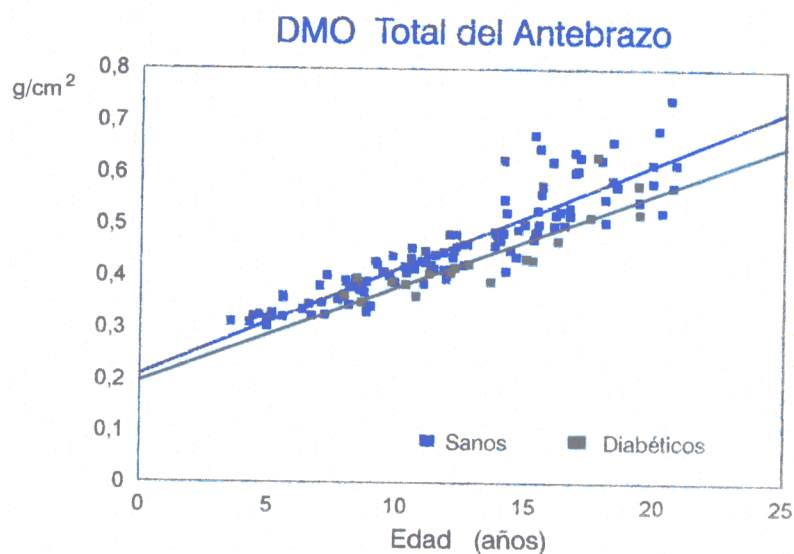


Figura 71. DMO del antebrazo en varones sanos (n=111) y diabéticos (n=18).

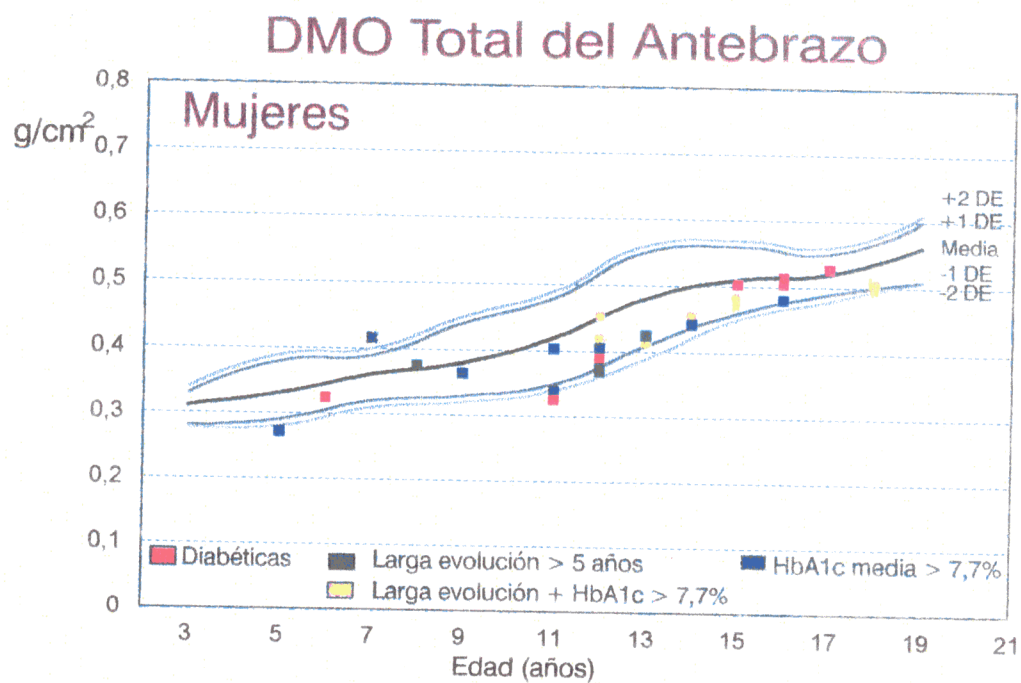


Figura 72. DMO del antebrazo en mujeres sanas (n=135) y diabéticas (n=27) según el tiempo de evolución de la enfermedad y la HbA_{1c} media.

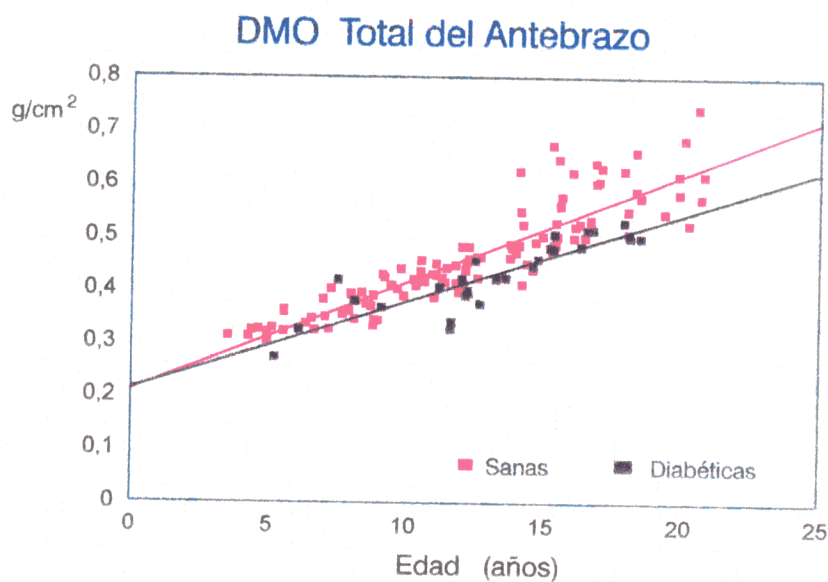


Figura 73. DMO del antebrazo en mujeres sanas (n=135) y diabéticas (n=27).

2.3.2. Estudio de diabéticos osteopénicos:

Una vez realizada la densitometría en el grupo de diabéticos se pudieron distinguir dos tipos de pacientes: aquellos cuya DMO se situaba por debajo de las - 2 DE y los que presentaban una DMO superior a las - 2 DE con respecto a la media del grupo control, siendo entonces considerados como osteopénicos los primeros y no osteopénicos los segundos.

Si se compara la DMO del grupo control de voluntarios sanos con la obtenida en el grupo de diabéticos, se aprecia que es en columna lumbar L1-L4 donde hay mayor proporción de pacientes diabéticos (22,2%) con DMO inferior a -2DE respecto al grupo control (figuras 50 y 52), mientras que en la región ultradistal del antebrazo supone un 13,3% (figuras 55 y 57), en el tercio distal un 15,5% (figuras 60 y 62), en la región medio-distal un 17,7% (figuras 65 y 67), y en el antebrazo en su totalidad un 11,1% (figuras 70 y 72).

Si se consideran pacientes de riesgo de sufrir osteoporosis en la vida adulta aquellos que tienen una DMO inferior o igual a -1DE respecto al grupo de referencia, se observa que la tercera parte de los diabéticos del presente trabajo cumplen dicha condición, desde un 28,9% (13 pacientes) en la región medio-distal del antebrazo (RCMID) hasta un 33,3% (15 pacientes) en columna lumbar L1-L4 y tercio distal del antebrazo (RC1/3).

Diferenciando por sexos, la región donde se encontró mayor número de diabéticos osteopénicos varones fue, con gran diferencia en columna lumbar L1-L4, donde el 38,9% tenían una DMO inferior a -2DE (figura 50). Sin embargo, en las mujeres fue en antebrazo, en las regiones ultradistal y medio-distal, donde cuatro pacientes (14,8%) presentaron DMO inferiores a -2DE respecto al grupo control.

Así, tomando como ejemplo la DMO de columna lumbar L1-L4, se encontraron 10 diabéticos osteopénicos, de los cuales el 70 % eran varones. (figura 74).

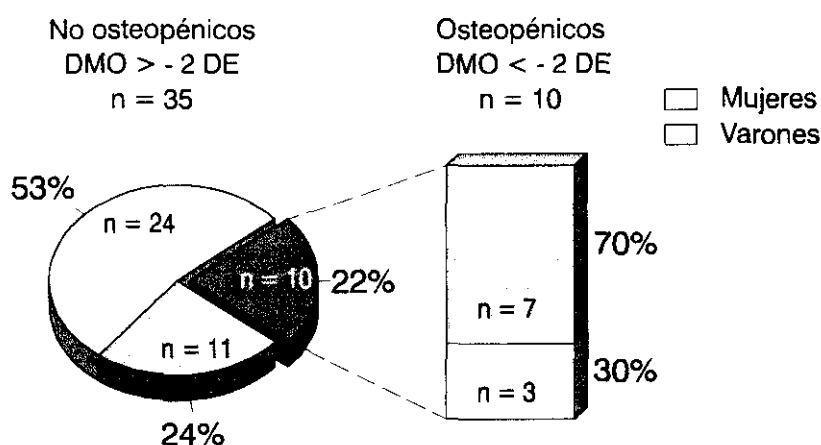


Figura 74. Distribución por sexos de los diabéticos osteopénicos y no osteopénicos.

La muestra de pacientes diabéticos difiere en cuanto al grado de mineralización por estadio puberal. El 70 % de los osteopénicos habían al menos iniciado el brote puberal. En la figura 75 queda reflejado el grado de mineralización por estadio puberal según Tanner. Los estadios III y IV de Tanner son los que mayor proporción de pacientes desmineralizados presentan (el 50% y el 60 % respectivamente).

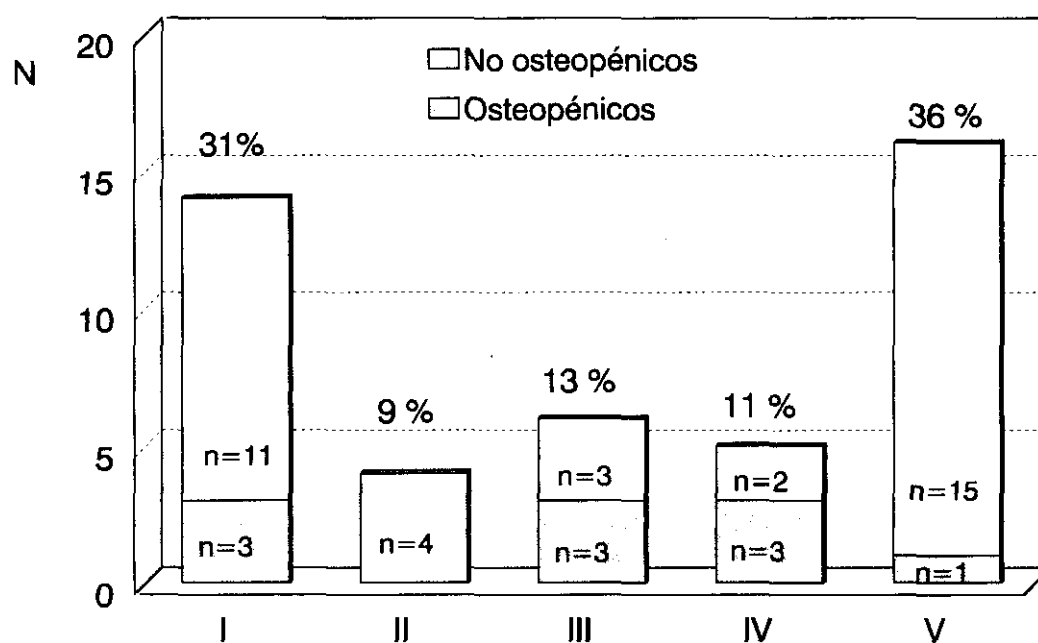


Figura 75. Distribución según estadio puberal de Tanner de los diabéticos osteopénicos y no osteopénicos

Se investigó si existía discrepancia entre ambos grupos de diabéticos en cuanto a la ingesta de calcio o el grado de actividad física que realizaban. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en estas dos variables analizadas (figuras 76 y 77). Sin embargo, conviene señalar que existe un 50 % de los diabéticos desmineralizados que realizan menos de tres horas semanales de deporte así como un 50 % que consumen una dieta baja en calcio, poco adecuada teniendo en cuenta que una gran parte de ellos se encuentran en el brote puberal como se ha descrito previamente.

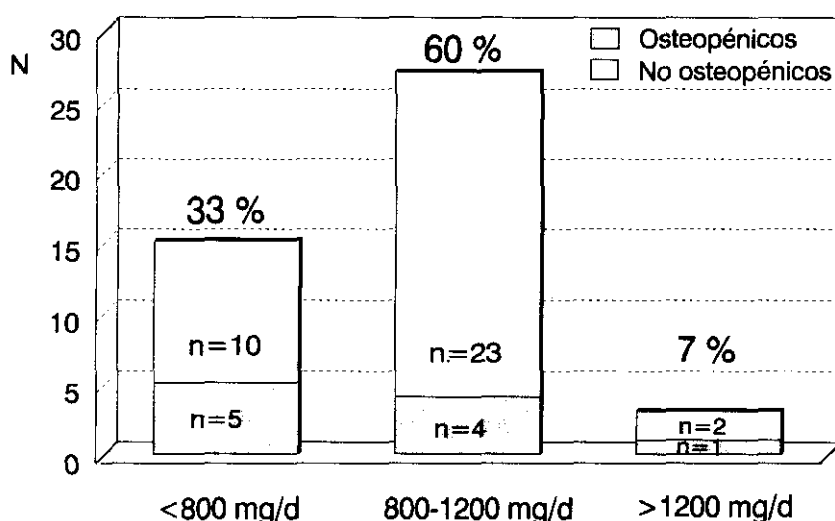


Figura 76. Distribución del grupo diabético (n=45) según ingesta de calcio y grado de mineralización ósea. $p = 0,343$.

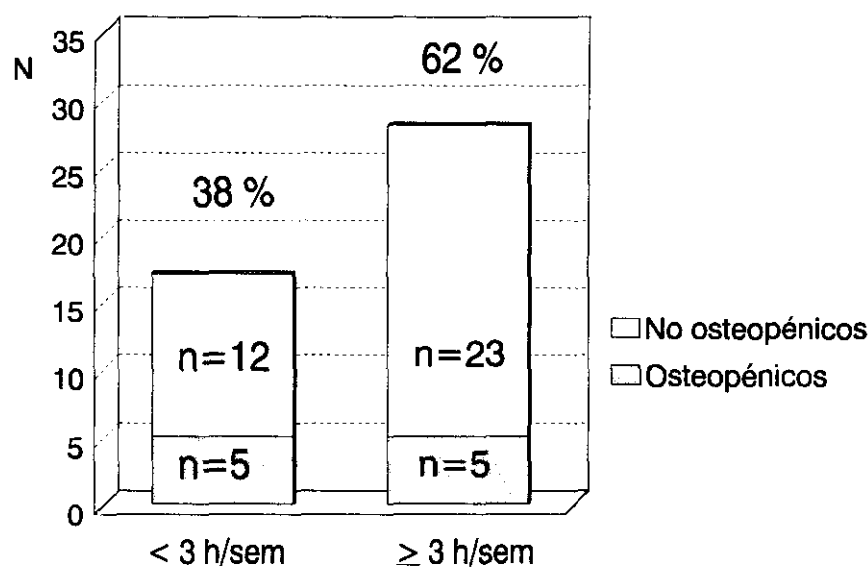


Figura 77. Distribución del grupo diabético (n=45) según actividad física y grado de mineralización ósea. $p = 0,467$.

El objetivo siguiente fue valorar si existían entre estos dos grupos de diabéticos diferencias de edad, talla, peso, IMC, edad al diagnóstico, tiempo de evolución de la diabetes, dosis de insulina utilizada, glucemia en el día de la exploración y hemoglobina glicosilada media (Tabla XLVII).

Tabla XLVII. Características clínicas y datos de control metabólico del grupo diabético

	DIABETICOS				p
	Osteopénicos n = 10		No osteopénicos n = 35		
	Media	DE	Media	DE	
Edad (años)	13,9	2,2	12,8	3,8	0,42
Talla (cm)	153,3	9,7	150	17,7	0,38
Talla SDS	-0,74	0,9	0,13	1	0,02
Peso (Kg)	43,3	10,4	45,5	15,4	0,08
IMC (kg/m ²)	18,2	2,5	19,7	3	0,14
Glucemia (mg/dl)	119,3	33,45	211,57	89,78	0,003
Edad al diagnóstico (años)	8,6	4,2	8	4	0,66
Evolución (años)	5,1	4,2	4,8	4	0,83
Dosis de Insulina (UI/Kg/d)	0,73	0,2	0,78	0,2	0,52
HbA1c media (%)	7,9	1,3	8,2	1,8	0,68

La edad, la talla, el peso, el índice de masa corporal, la edad al diagnóstico, el tiempo de evolución, la dosis de insulina que se administraban, así como la HbA_{1c} media eran similares en estos dos grupos de diabéticos.

Unicamente se encontraron diferencias significativas entre los diabéticos osteopénicos y los no osteopénicos en la glucemia previa a la realización de la densitometría y en las desviaciones estándar con respecto a la talla del grupo control.

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos de diabéticos según la forma de iniciarse la enfermedad, ya fuera con sintomatología cardinal o con cetoacidosis diabética (figura 73).

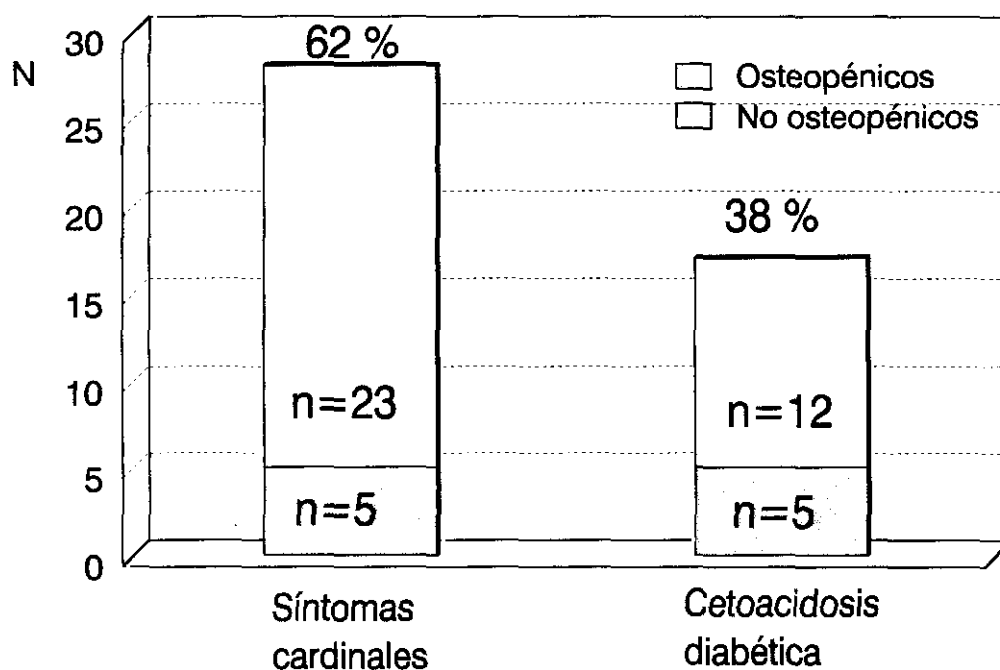


Figura 78. Distribución del grupo diabético (n=45) según el grado de mineralización ósea y la forma de inicio de la enfermedad. $p = 0,467$.

VI. DISCUSSION

VI. DISCUSION

El crecimiento humano y la maduración ósea son procesos dinámicos que se inician en la vida fetal ²⁷¹ y finalizan, según la mayor parte de los estudios transversales efectuados hasta la fecha, en algún momento de la tercera década de la vida ^{4, 6, 272}. En este período, diferentes factores endógenos (genéticos, endocrinos) y exógenos (nutrición, actividad física) modelan el esqueleto y conducen a lo que será el pico de masa ósea de cada individuo, existiendo un incremento de masa ósea a pesar de haber finalizado prácticamente el crecimiento longitudinal.

El aumento de la edad y la propia menopausia pueden condicionar altas pérdidas óseas. Sin embargo, la severidad de la osteoporosis que se origine depende también del pico de masa ósea alcanzado durante la infancia y adolescencia ^{76, 273}.

El pico de masa ósea está determinado fundamentalmente por factores genéticos, pero algunos factores ambientales, como la ingesta de calcio y la actividad física durante la infancia y adolescencia pueden jugar un papel ^{74, 75, 108, 110, 157, 274}, motivo por el cual fueron incluídas dichas variables en el estudio.

Para mejorar el pico de masa ósea en adolescentes y adultos, la prevención de la osteoporosis debe comenzar en la infancia, durante la fase de máximo crecimiento, actuando sobre factores ambientales y tratando aquellos trastornos hormonales que inducen osteopenia.

La mineralización ósea es por tanto, un proceso complejo que requiere una adecuada nutrición, proteínas para formación de osteoide, calcio y fósforo para calcificación, estrés mecánico y uso muscular así como modulación hormonal y de otros factores de crecimiento. Alteraciones en alguno de estos factores pueden conducir a una baja masa ósea.

Si se asumen los hechos anteriormente expuestos, resulta evidente la necesidad de contar con una buena técnica de exploración de la masa ósea.

En los últimos años se han desarrollado varios métodos de medición de masa ósea entre los cuales la densitometría radiográfica de doble energía (DXA) es el más rápido, exacto y preciso para medir tanto hueso cortical como trabecular, superando las técnicas empleadas anteriormente ²⁷⁵⁻²⁷⁹. Además es el más seguro, ya que la dosis de radiación con DXA es mínima al estar el rayo altamente colimado ^{30,99}. Por todo ello es el método de elección en los estudios sobre población pediátrica ^{69,85}.

El contenido mineral óseo (CMO) no sólo va a depender de la cantidad de mineral depositado en la matriz ósea, sino del tamaño del hueso analizado, y como consecuencia, de la altura del sujeto estudiado. En la población pediátrica en crecimiento la mejor manera de expresar los cambios en la mineralización ósea sería corrigiendo el CMO total por el volumen del hueso analizado ²⁸⁰. Sin embargo este cálculo puede resultar difícil e impreciso. Por esta razón, en este trabajo el CMO obtenido se corrigió por el área de superficie escaneada y se expresó como densidad mineral ósea (DMO) en g/cm². Dicho parámetro refleja mejor los cambios en la mineralización de la matriz en sujetos con diferentes alturas.

La columna lumbar es el lugar estudiado con mayor frecuencia con DXA y del cual más estándares pediátricos están disponibles en la actualidad. En nuestro país existen varios estudios sobre la normalidad de la DMO a nivel de diferentes huesos, sin embargo es aconsejable que las curvas de normalidad sean representativas de la zona geográfica en la que se lleva a cabo la investigación, dado que la mineralización esquelética está muy influida por la vitamina D, y esta a su vez, por la radiación solar recibida por el niño, que puede ser muy diferente incluso entre distintas regiones de un mismo país ^{56,81,97}.

La DMO lumbar y de antebrazo no proporcionan información equivalente, pues demuestran osteopenia con distinta frecuencia debido a su diferente proporción de hueso trabecular y cortical. De hecho, es en el antebrazo no dominante donde suelen asentar de forma más precoz las fracturas osteoporóticas de la vida adulta ⁷³.

Es por tanto aconsejable que, en niños con enfermedades que pueden asociar alteraciones de la mineralización ósea, el estudio de DMO no se limite a hueso trabecular, como en columna lumbar, sino que incluya también la evaluación de hueso cortical, por ejemplo en antebrazo, dada su mayor accesibilidad y la información que

aporta al analizar sus diferentes regiones.

Los estudios con DXA van a permitir detectar las poblaciones pediátricas con riesgo de desarrollar osteopenia. Esto ayudará a establecer estrategias terapéuticas adecuadas para lograr que todos los niños y adolescentes lleguen a la edad adulta con un CMO óptimo y de esta forma incidir de forma positiva en la prevención de la osteoporosis ²⁸¹.

El presente trabajo incluye los resultados de DMO de 246 niños sanos del área de Madrid. Este estudio transversal ha permitido la elaboración de tablas normales de DMO en columna lumbar y antebrazo en niños de todas las edades y conocer cual es el valor medio de DMO por grupos de edad o según el estadio puberal, así como las DE de cada grupo (Tablas XXV a XXXIX, figuras 16 a 38).

Esto permite definir lo que es normal y lo que es anormal en lo que a DMO se refiere. En cada grupo de edad y sexo se ha definido la normalidad como aquél punto situado entre la media y las 2 DE respecto a la media.

Algunos autores ^{69, 236} han concluido que un cambio de 1 DE en la masa ósea puede alterar el riesgo de fractura hasta un 100%, con el consiguiente detrimento en la calidad de vida y el elevado coste social.

Por tanto, los pacientes que presentan una DMO por debajo de -1DE pueden ser considerados como población de riesgo de padecer osteoporosis en fases precoces de la vida adulta.

Una vez obtenidos los patrones de normalidad de mineralización del esqueleto óseo mediante DXA, el paso siguiente ha sido llevar a cabo el estudio de densitometría en una población de niños y adolescentes diabéticos en los que su enfermedad de base puede comprometer y repercutir negativamente en la adquisición de una masa ósea adecuada a sus funciones.

A continuación se discuten los datos obtenidos. Con el objeto de facilitar la exposición de los mismos, se ha dividido en varios apartados:

1. DENSIDAD MINERAL OSEA EN VOLUNTARIOS SANOS

Diversos estudios han puesto de relieve que prácticamente el máximo depósito de CMO del esqueleto se adquiere durante la infancia y adolescencia. Particularmente los tres primeros años de la vida y la fase de desarrollo puberal tardía (estadios de Tanner IV y V) son los períodos en los que el depósito de CMO es significativamente más intenso ⁵⁶.

Se trata de un momento esencial para tomar estrategias preventivas de la osteoporosis y alcanzar una vida saludable y activa. En estas fases, con mayor motivo, debe procurarse un aporte suficiente de macro y micronutrientes y, en especial de calcio ^{107, 108, 110}. De esta forma, se limitará la intensidad de la pérdida de mineral óseo que tiene lugar durante la vida adulta.

1.1. Correlación de la densidad mineral ósea con variables antropométricas

La DMO y el CMO aumentan a lo largo de la infancia en relación con el aumento del tamaño corporal. Estudios previos ^{6, 282, 283} han mostrado que la adquisición de masa ósea es gradual al inicio de la infancia y que se acelera durante la adolescencia hasta que se alcanza la madurez sexual.

En este trabajo se ha analizado la correlación que existe entre la DMO obtenida en las diferentes localizaciones y las variables cuantitativas edad, peso, talla, índice de masa corporal y longitud del antebrazo. Para todas las variables se obtuvo un coeficiente de correlación lineal positivo significativo en ambos sexos en cualquiera de las regiones analizadas (tabla XXIV), lo cual confirma los datos anteriormente expuestos.

Mediante el análisis de regresión lineal multivariante se ha cuantificado la importancia de las variables sexo, edad, talla, peso y estadio puberal en la DMO de columna lumbar y antebrazo. Los resultados estadísticos han confirmado que todas ellas son importantes determinantes de la masa ósea en niños.

El resto de variables (tiempo de lactancia materna, administración de vitaminas el primer año de vida, hábitat, nivel socioeconómico) no contribuyeron de forma significativa, por lo que se excluyeron de este análisis.

En la población pediátrica del area de Madrid, la DMO de columna lumbar se incrementa de forma continua desde la infancia a la edad adulta y presenta una correlación positiva con la edad, la altura y el peso. Estos datos están de acuerdo con los publicados previamente utilizando diferentes metodologías ^{6, 96, 136, 247, 282-286}. De estas variables cuantitativas las que mejor correlacionan con cualquiera de las DMO son la **edad** y el **peso** (Tabla XXIV).

En columna lumbar el parámetro de mayor influencia en la DMO de ambos sexos es el **peso**. A este mismo resultado se llegó en los trabajos de Ponder ²⁸⁶, Southard ²⁸⁵, Moreno ⁸¹ y Moreira ²⁸³. En la región ultradistal del antebrazo, la variable que más importancia tiene sigue siendo el **peso**. Sin embargo, al analizar las otras regiones del antebrazo (RC 1/3, RCMID, RCtotal), la variable más potente es la **edad**.

Estos resultados podrían expresar que en la columna lumbar el componente trabecular es el mayoritario, y dentro del antebrazo, la región que tiene mayor cantidad de hueso trabecular es la ultradistal. Esto apoyaría también el hecho de encontrar una mayor correlación entre la DMO de la región ultradistal del antebrazo y la de la columna lumbar L1-L4 ($r = 0,63$) que con las otras porciones del antebrazo, en las que existe mayor componente cortical.

1.2. Importancia de la pubertad:

Los incrementos de DMO en columna lumbar y antebrazo fueron más marcados en la mujer a la edad de la menarquia (11-14 años) y en los varones entre los 13 y los 16 años (figura 39). Estos datos coinciden con los previamente publicados ^{6, 96, 136, 103, 272, 282-285} y demuestran que la adolescencia es un período crítico para la mineralización ósea, independientemente del sexo.

Al igual que en el estudio de Del Rio y Carrascosa ⁹⁶ realizado sobre 471 niños del area de Barcelona o el de Moreno ⁸¹ realizado sobre 282 niños sevillanos, en el presente trabajo se encontró que las DMO medias de columna lumbar L1-L4 eran

similares en ambos sexos salvo al inicio de la pubertad. Este periodo se produce de forma más temprana en las niñas, motivo por el que la DMO sea mayor en ellas hasta los 14-15 años de edad. A partir de los 15-16 años presentan el pico puberal los varones, con lo que son ellos los que muestran una mayor DMO.

Sin embargo, los resultados de DMO no se diferencian por sexos cuando se relacionan con el estadio puberal de Tanner, ya que estos estadios representan similares períodos de maduración en ambos sexos (Tabla XXVI, figura 22).

Así pues, los valores medios de la DMO en columna lumbar L1-L4 en los niños del area de Madrid son similares en ambos sexos, con la única diferencia relacionada con el inicio de la pubertad más precoz en niñas. En antebrazo se encontraron diferencias significativas de DMO entre varones y mujeres en cualquiera de las regiones analizadas, estando siempre por debajo las DMO de las mujeres, sobre todo a partir del brote puberal (figuras 26, 30, 34 y 38).

En relación con el aumento significativo de la densidad ósea en las mujeres, parece indudable que guarda relación con la mayor precocidad fisiológica del desarrollo puberal en la mujer respecto al hombre. En estas edades se incrementa en la mujer la producción de estrógenos²⁸⁷, de calcitonina y de 1α hidroxilasa, con elevación consiguiente de los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, todo lo cual contribuye al aumento más precoz de la DMO en la mujer.

Recientemente ha sido demostrado que los esteroides sexuales tienen receptores locales y ejercen efectos biológicos en las células del cartilago epifisario y en las células óseas, por lo que estas hormonas juegan un importante papel en el crecimiento y mineralización del esqueleto^{288, 289}.

Este estudio enfatiza el efecto de la pubertad y de los factores genéticos en el desarrollo de la masa ósea y de la DMO. Los datos obtenidos demuestran que la mineralización esquelética durante la pubertad está relacionada con los estadios puberales de Tanner y sugieren que niveles bajos de esteroides en los estadios II y III promueven el crecimiento lineal del esqueleto y que los altos niveles de esteroides en el estadio IV de Tanner y más tarde pueden intervenir principalmente en la mineralización ósea.

1.3. Contribución de la ingesta de calcio y de la actividad física en la adquisición de masa ósea:

La influencia de la ingesta de calcio en la DMO ha sido estudiada desde hace tiempo en adultos, recomendándose desde entonces una ingesta mínima diaria ^{143, 290}. En la infancia, los resultados son más controvertidos. Mientras que algunos autores han demostrado una correlación positiva ^{110, 131, 134, 135, 274, 291}, otros no han encontrado correlación alguna entre DMO e ingesta de calcio ^{6, 86, 113, 292}.

Chan y cols ¹⁰⁸ determinaron una correlación positiva entre la masa ósea del radio y la ingesta de calcio expresado como Z-score en 164 niños y niñas de 2-16 años. Tilavsky ²⁷⁴ obtuvo similares resultados en 706 mujeres de 18-22 años.

En el estudio de Ruiz ⁷⁵ realizado sobre 151 niños franceses de 7-15,3 años, se observó una correlación positiva entre la ingesta de calcio y la DMO de columna lumbar L1-L4 en ambos sexos independientemente de la edad, el peso y el desarrollo puberal, sobre todo en el período prepuberal. Estos resultados sugerían que la ingesta de calcio recomendada en niños prepuberales y puberales debería ser de al menos 1000 mg/d.

Recientemente se ha sugerido que un incremento en el consumo de leche en mujeres adolescentes conduce a una mayor adquisición de masa ósea ¹³⁷. Si dicha ingesta se mantiene a lo largo del brote puberal y en la vida adulta, puede favorecer el pico de masa ósea ^{107, 108, 110, 131, 134, 136}.

A similar conclusión llega Johnston ¹¹⁰ en su estudio retrospectivo sobre el suplemento dietético con calcio en niños prepuberales. Si este suplemento y ganancia se mantiene a lo largo del tiempo, puede producirse un incremento en el pico de masa ósea que reduciría el riesgo de fractura osteoporótica en la vida adulta.

Sin embargo, Katzman ⁶ no encontró ningún efecto de la ingesta de calcio en la DMO de columna lumbar, radio, fémur o el total del esqueleto en 45 mujeres de 9-21 años ni tampoco Kroger ^{86, 272} en 65 y 84 niños finlandeses ni Grimston ²⁹² en 74 niños

canadienses de 9-16 años.

En el análisis descriptivo de la población del presente trabajo, se encontró que de forma global, varones y mujeres ingerían cantidades similares calcio en forma de leche y derivados lácteos ($p>0,05$). No obstante, al distribuir la población por estadio puberal, se apreció que las mujeres presentaban una ingesta de calcio que iba disminuyendo conforme avanzaba el estadio puberal.

Al analizar si esa ingesta de calcio influía en la adquisición de una mayor o menor DMO se objetivó que se trataba de una variable que no contribuía de forma significativa desde el punto de vista estadístico.

En cuanto a la **actividad física** varios autores detectaron mediante estudios transversales que puede influir en la adquisición de la masa ósea en los niños^{86, 157} y que su influencia puede perdurar en el tiempo^{75, 86, 156, 157, 274}.

Sin embargo en estudios longitudinales, como el de Kröger²⁷², realizado con DXA sobre 65 voluntarios sanos de 7-20 años, no se demostró una correlación significativa entre el grado de actividad física y el incremento de masa ósea. Lonzer¹¹³ realizó un estudio en 16 unidades familiares y tampoco encontró una asociación significativa entre la actividad física y la DMO de los 28 niños que participaron.

La cuantificación fiable del grado de actividad física resulta difícil de determinar, pues la edad puede resultar un factor de confusión potencial, sobre todo en niños pequeños¹⁵⁷. En este estudio se calcularon las horas de deporte practicadas fuera del colegio, para definir los distintos grados de actividad física.

La trascendencia de la actividad física en la DMO ha sido variable en este trabajo. Así, en la DMO de columna lumbar L1-L4, la influencia que ejerce es cercana a la significación estadística ($p=0,092$). En antebrazo se observó que las DMO medias del antebrazo en su totalidad (RCtotal) y de las regiones ultradistal (RCUD) y tercio distal (RC1/3), diferían por sexo, estadio puberal y grado de actividad física ($p<0,05$). Sin embargo la DMO media de la región medial del antebrazo (RCMID) sólo difería por sexo y estadio puberal.

El análisis de regresión múltiple siguió mostrando que los mejores predictores de la DMO son el estadio puberal y el sexo. Cuando se controlaban estas variables, la importancia de la actividad física y la dieta no fueron significativas.

Los presentes resultados en relación a la ingesta de calcio y la actividad física no implican necesariamente que estos factores no tengan valor en el desarrollo de la masa ósea. Es posible que la influencia de la ingesta de calcio y la actividad física en la adquisición de masa ósea sea menor en comparación con los efectos de la pubertad y sobre todo de los factores genéticos.

1.4. Importancia del incremento de masa ósea durante el pico puberal:

En una investigación realizada en nuestro país por Roig y colaboradores²⁹³ se observó que, en el intervalo de edad comprendido entre los 35-75 años, los varones pierden un 0,25% de DMO al año y las mujeres un 0,8%.

En la población de Madrid, la mayor ganancia de masa ósea anual en columna lumbar L1-L4 se produjo en las niñas entre los 10 y los 14 años, y en los niños entre los 11 y los 16 años, con un incremento medio de DMO de 0,038 g/cm²/año y 0,043 g/cm²/año en mujeres y varones respectivamente (Tabla XXV y figura 39).

Si se extrapolan las conclusiones del trabajo de Roig²⁹³ al presente estudio, se obtienen unos resultados dignos de mención.

Así, teniendo en cuenta que el pico de masa ósea obtenido en este trabajo ha sido de 1,074 (0,105) g/cm², una pérdida de masa ósea de un 0,25% anual en varones y de un 0,8% anual en mujeres supondría un detrimento de masa ósea de 0,0027 g/cm² y de 0,0086 g/cm² en varones y mujeres respectivamente cada año.

Por tanto, el incremento de masa ósea que se produce en las edades que acompañan al brote puberal en ambos sexos equivaldría a la pérdida fisiológica que experimentarían los varones durante 16 años (0,043 g/cm²/a ÷ 0,0027 g/cm²) y las mujeres durante 4,4 años (0,038 g/cm²/a ÷ 0,0086 g/cm²) cuando alcancen la edad de 35 años.

De ahí la importancia que tiene una adecuada mineralización ósea al finalizar la pubertad, dado que cuanto mayor sea la DMO al alcanzar este período de desarrollo, serán menos intensos y más tardíos los fenómenos de osteoporosis en la vida adulta.

El incremento anual de DMO es mayor en la primera infancia y disminuye después hasta la pubertad, al igual que ocurre con la velocidad de crecimiento. El mayor incremento de masa ósea se produce en la pubertad tardía, correspondiendo al estadio IV de Tanner. Este pico parece ser más tardío que el pico de velocidad de crecimiento, sobre todo en mujeres ²⁹⁴.

El incremento de masa ósea disminuye antes de los 20 años en ambos sexos (figura 39), lo cual apoya los resultados encontrados en observaciones previas ^{6, 56, 86}.

Estos datos proceden de un estudio transversal. Se precisarían estudios longitudinales de la misma población para aclarar la relación entre edades a las que ocurren los picos de crecimiento puberal y de DMO.

2. DENSIDAD MINERAL OSEA EN PACIENTES DIABETICOS:

Los estudios sobre masa ósea en la diabetes han sido también controvertidos. Mientras algunos autores ^{164, 236} han descrito pérdidas significativas en el CMO en las primeras etapas de la enfermedad, otros han llegado a relacionar estos cambios con factores y/o diferencias nutricionales sobreañadidas ^{150, 247}.

Los sistemas hormonales que regulan los mecanismos de aposición y resorción ósea son complejos, tal y como ha quedado detallado previamente. La insulina tiene un efecto positivo sobre la mineralización ósea ²²⁰, con lo que la insulinopenia del diabético podría condicionar cierto grado de osteopenia, cuya detección y tratamiento en la edad juvenil podría tener un efecto positivo en la prevención de la osteoporosis.

El mecanismo de la osteopenia diabética permanece desconocido. De algunos estudios en ratas ^{236, 254} y en pacientes diabéticos ^{205, 249}, se ha concluido que la

insulinopenia causa una reducción de la actividad de la alfa-1-hidroxilasa renal, condicionando una disminución en las concentraciones séricas de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Según Al-Qadreh, la administración exógena de 1-alfa-hidroxi- D_3 en pacientes diabéticos tiene un efecto beneficioso para mejorar la masa ósea ²⁹⁵.

Varios autores han descrito alteraciones en el metabolismo mineral óseo de estos pacientes ^{97, 223, 235, 238, 296}.

El hallazgo de hipercalcemia ^{233, 297, 298} en ausencia de un aumento de absorción de calcio, y de un aumento de PTH ^{243, 248} o de las concentraciones de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ^{205, 249} sugieren una resorción ósea incrementada. Saggese ²⁰⁸ demostró una elevación discreta de los valores de calcitonina en niños afectados de diabetes tipo 1, lo que también puede indicar un aumento de la destrucción ósea.

Bonfanti ²⁹⁶ encontró en su estudio longitudinal sobre 27 niños diabéticos una formación ósea adecuada al inicio de la enfermedad, y correlacionó los niveles de propeptido carboxi-terminal del procolágeno tipo I con la HbA_{1c} al inicio de la diabetes. La instauración de la insulinoterapia y un adecuado control metabólico, según ellos, es lo que determina un adecuado balance en el modelado óseo.

En el trabajo de McNair ²³³ los resultados encontrados sobre la homeostasis mineral ósea son compatibles con un fallo primario de las glándulas paratiroides: aumento de la excreción urinaria de calcio, fosfato y magnesio, disminución de las concentraciones plasmáticas de calcio iónico y magnesio y concentraciones normales o bajas de PTH y $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, en relación todo ello con el grado de hiperglucemia y de la dosis de insulina.

Varios mecanismos pueden por tanto contribuir a la osteopenia diabética: tendencia a la acidosis metabólica, hipocalcemia, déficit de insulina endógena y quizás también a la hipomagnesemia e hipoparatiroidismo descrita en algunos diabéticos.

2.1. Densidad mineral ósea de pacientes diabéticos en relación a variables antropométricas

Para evitar errores de diseño en este trabajo, inicialmente se analizó si existían discrepancias entre los datos antropométricos de niños sanos y diabéticos que pudieran contribuir en una mayor o menor adquisición de masa ósea. Para ello, se distribuyó a la población por sexo y grupos de edad o por estadio puberal.

Las poblaciones de sanos y diabéticos eran homogéneas en relación a las variables edad, ($p=0,23$), peso ($p=0,84$), talla ($p=0,54$) e IMC ($p=0,85$) (Tablas XII a XXIII y figuras 12 a 15). A este mismo resultado se llegó en los trabajos de Pascual²³⁰, Roe²⁵⁰ y Salerno²⁹⁹.

Además, la maduración ósea no se encontró retrasada a pesar de que el inicio de la enfermedad precedió al inicio de la pubertad en el 80% de los pacientes (16 varones y 20 mujeres), siendo la edad media al inicio de la enfermedad de 7,8 y 8,4 años en varones y mujeres respectivamente.

Sin embargo, se observaron diferencias significativas de DMO tanto en columna lumbar como en antebrazo, estando disminuido en el grupo diabético. Esta reducción no se podía explicar por la edad, el sexo, la talla, el peso o el índice de masa corporal de los pacientes.

2.2. Densidad Mineral Osea de pacientes diabéticos comparada con la del grupo control:

En concordancia con los resultados de estudios previos realizados con diversas técnicas^{222, 231, 234-236, 250, 252, 297} pero en contraste con otros autores^{238, 247} en este estudio de masa ósea en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 se confirma la existencia de la disminución de masa ósea, tanto en varones como en mujeres.

La mayor parte de los estudios demuestran una disminución de masa ósea en niños y adolescentes diabéticos, ya sea aplicando métodos que analizan hueso

compacto, como se ha efectuado en épocas anteriores mediante radiogrametría de huesos del metacarpo^{232, 249}, y/o SPA de radio^{164, 205, 222, 231, 234-236, 248}, o bien a través de técnicas más avanzadas que permitan además el estudio de hueso trabecular^{228-230, 250, 300, 301}, que suelen ser los lugares donde asientan con mayor frecuencia las fracturas osteoporóticas.

Los resultados de estos trabajos difieren en cuanto a la magnitud de pérdida de masa ósea, con un rango variable, desde un 5%²³¹ hasta un 21%²⁹⁷.

En los estudios transversales realizados en población diabética joven se ha demostrado una disminución de aproximadamente un 10% del CMO^{222, 231, 233-235, 252}. Así, Levin²²² encontró una pérdida de masa ósea en antebrazo de más de un 10% en la mitad de los pacientes con diabetes infantojuvenil.

Rosebloom²³¹ estudió 196 diabéticos tipo 1 con edades comprendidas entre los 6 y los 26 años y encontró una disminución de CMO menor de un 10% en antebrazo en ambos sexos y que además no existía una correlación con el metabolismo mineral.

Shore²³⁴ también estudió el CMO en antebrazo mediante SPA en 51 niños y adolescentes diabéticos con edades comprendidas entre los 5 y los 19 años obteniendo en ellos un CMO medio un 13% menor que el grupo control de referencia, sin embargo el 16% de sus pacientes tuvieron una talla inferior al percentil 10, situación que no se presentó en nuestro trabajo.

Wiske²³⁵ determinó el CMO en radio en 78 varones diabéticos de 8-25 años mediante SPA y evidenció en ellos una disminución de masa ósea, situándose a -1,24 DE, sin existir alteraciones ni en los datos antropométricos ni en la maduración ósea de dichos pacientes. No obstante, sí se apreciaron disminuciones del calcio iónico y total así como del magnesio, sin elevación compensatoria de la PTH.

Auxwerx²²³ efectuó un estudio de masa ósea mediante DPA sobre 31 adultos diabéticos tipo 1 y encontró una menor masa ósea en hueso periférico y una mayor disminución del CMO de columna lumbar en las mujeres diabéticas. Aunque esta técnica permite analizar el componente trabecular del hueso, los resultados no son comparables por estar constituido el grupo por pacientes adultos con una edad media

de 41,5 (13,5) años y por ser una técnica menos sensible y precisa que la DXA.

Los estudios longitudinales en niños diabéticos son escasos. En el realizado por Mathiasen¹⁶⁴ utilizando SPA I-125 en radio en 7 adultos entre 37 y 41 años con diabetes tipo I durante un periodo de 11 años demostró una disminución del CMO total y del componente trabecular, de cerca de un 0,5% al año. Sin embargo, no encontró cambios en el CMO cortical.

En el presente trabajo, la reducción de DMO fue significativa tanto en hueso cortical como trabecular, y en esqueleto axial (columna lumbar) como periférico (antebrazo), a diferencia de los resultados de Lettgen³⁰¹ y Roe²⁵⁰, que comprobaron disminución de masa ósea únicamente en hueso trabecular del antebrazo el primero y sólo en hueso cortical de columna lumbar el segundo, pero estos autores utilizaron la TCC como técnica diagnóstica. Además Lettgen incluyó en su trabajo un menor número de pacientes (21 diabéticos).

Empleando DXA en nuestro grupo de 45 pacientes diabéticos y comparando con el grupo control, se evidenció una disminución de DMO media global en los varones de un 9,4 % en columna lumbar (L1-L4) y un 4,07% en antebrazo (RCtotal). Analizando cada una de las regiones por separado, se descubrieron unas reducciones de un 10,8 % en RCUD, un 4,3 % en RCMID y un 3,1 % en RC1/3. En las mujeres, estas discrepancias de DMO medias no fueron tan marcadas entre sanas y diabéticas, pero seguían sin ser explicadas por el azar.

En contraste con los trabajos de Rosembloom²³¹ y Hui²³⁶ y de acuerdo con el trabajo de Santiago²³² y Díaz Curiel³⁰⁰, se ha objetivado un déficit de masa ósea más marcado en varones que en mujeres, con la diferencia que en estos últimos estudios, la edad media de los pacientes era superior a la de los sujetos que participaron en el presente trabajo. Otros autores sin embargo no demostraron diferencias de DMO por sexos^{222, 252}.

La DMO de los pacientes diabéticos fue inferior a la de los sanos en todas las regiones analizadas, agrupando a la población por grupos de edad, estadio de Tanner o desarrollo puberal, y esta disminución no se explicaba por el azar ($p=0,000$).

Es conveniente comparar siempre los grupos de estudio por edad y estadio puberal, pues son dos de los factores determinantes de masa ósea. La ausencia de esta comparación puede explicar las diferencias encontradas entre este y otros estudios publicados²³².

En los pacientes diabéticos sucedió, al igual que en la población sana de referencia, un mayor incremento de DMO en las edades de mayor crecimiento, es decir, durante el brote puberal (Tabla XLII)

Además, las mayores diferencias de masa ósea respecto al grupo de voluntarios sanos se apreciaron en ambos sexos y en cualquiera de las localizaciones en este mismo momento de desarrollo puberal o posteriormente (Tablas XLII a XLVII y figuras 49 a 73).

Si se comparan las DMO medias de columna lumbar por grupos de edad, se obtiene que, la DMO en varones diabéticos en el intervalo de edad de 13-14 años es un 24,6% menor y a los 15-16 años un 17% menor, situándose a -2,16 DE y a -1,7 DE respectivamente en relación a la media del grupo control. En mujeres diabéticas, la DMO media a los 11-12 años se sitúa a -0,72 DE, y a los 13-14 años a -1,15 DE, lo cual supone una DMO media un 10% y un 13 % menor respectivamente.

Llama la atención que, en varones diabéticos, está más disminuida la masa ósea en hueso trabecular, representado por la columna lumbar y la región ultradistal del antebrazo, que en el hueso cortical (Tablas XLII y XLIII).

Al igual que en el grupo de voluntarios sanos, no se obtuvieron diferencias significativas por sexos en la DMO de columna lumbar, pero sí en antebrazo, donde la DMO difiere por sexo y por estadio puberal, estando más disminuída en las mujeres diabéticas (figuras 49, 54, 59, 64 y 69). Por este motivo, las comparaciones se han efectuado siempre controlando el sexo y el estadio puberal.

Si bien en el grupo estudiado el 78% de diabéticos tipo 1 tenían valores de DMO de columna lumbar L1-L4 situados entre la media y 2 DE respecto al grupo control, en el 22% de los casos la DMO era inferior a -2 DE y en el 33% inferior a -1DE (figuras 50 y 52). Este dato tiene gran interés cuantitativo y cualitativo, ya que en

adultos, una pérdida de DMO superior a - 1 DE incrementa de forma significativa el riesgo de fracturas osteoporóticas ⁶⁹ y obliga a la búsqueda de medidas terapéuticas.

Por último, únicamente señalar que de los 45 diabéticos del presente estudio, el 8,9% de los casos (4 pacientes) reunirían criterios densitométricos diagnósticos de osteoporosis (DMO inferior a -2,5 DE respecto al grupo control). De ellos 3 pacientes eran varones y una era mujer, y el 75% se encontraban en pleno brote puberal.

Estos resultados demuestran una peor mineralización en este grupo de diabéticos que el encontrado por Durá y colaboradores²⁴⁷ en su estudio sobre 45 diabéticos de similares características edad y tiempo de evolución de la enfermedad. La diferencia puede explicarse porque el grupo de Durá no exploró columna lumbar, más rica en hueso trabecular, y porque utilizó SPA en radio como método diagnóstico, que ha demostrado ser una técnica menos sensible, precisa y segura que la DXA.

2.3. Contribución de la ingesta de calcio y de la actividad física:

Sanos y diabéticos se comportaron de forma semejante en cuanto al tiempo de lactancia materna o la administración de vitaminas durante el primer año de vida, pero no en la ingesta de calcio ni en la actividad física realizada.

Una de las recomendaciones que se dan a los pacientes diabéticos para mejorar su calidad de vida y pilar fundamental para su control glucémico, consiste en practicar deporte con asiduidad.

Sin embargo, al igual que en algunos estudios previos²³¹, los pacientes diabéticos analizados realizaban menor actividad física que el grupo control de voluntarios sanos, aunque la diferencia se considera sólo estadísticamente significativa en varones ($p=0,008$), ya que el 33% de los varones diabéticos hacían menos de 3 h de ejercicio a la semana, frente a un 8% en el grupo de voluntarios sanos (figura 11). Es posible que este resultado se vea condicionado por el tamaño muestral de pacientes diabéticos incluidos en el estudio.

Asimismo, la población diabética tenía una menor ingesta de calcio que el grupo control en todos los estadios puberales, siendo únicamente significativa esta diferencia desde el punto de vista estadístico en los diabéticos prepuberales ($p=0,01$), en los que el 33% ingerían menos de 800 mg de calcio al día, frente a un 18% en el grupo control.

A pesar de haber constatado que los pacientes diabéticos realizaban una menor actividad física y tomaban menos calcio en forma de leche y derivados, no se apreciaron diferencias significativas de DMO en ninguna de las regiones analizadas en cuanto a la actividad física realizada ($p=0,475-0,953$) o la ingesta de calcio ($p=0,244-0,918$), es decir, aquellos diabéticos que practicaban menos deporte, no por ello eran los peor mineralizados, como tampoco lo eran los que tomaban poca leche y derivados lácteos.

En pocos trabajos realizados sobre pacientes diabéticos se ha tenido en cuenta la ingesta de calcio o la actividad física. Aunque su influencia en la mineralización ósea en voluntarios sanos no había sido llamativa, parecía interesante al menos cuantificarlas en el grupo de diabéticos.

2.4. Relación de la Densidad Mineral Ósea con el tiempo de evolución de la diabetes:

No existe un acuerdo general acerca de la relación que puede haber entre la DMO y la duración de la diabetes. Mientras unos pocos autores no describen correlación alguna, otros han demostrado una déficit de masa ósea al inicio de la diabetes^{205, 222, 231, 234, 236} y otros concluyen que la disminución de masa ósea va incrementándose conforme avanza la enfermedad^{247, 297}.

Levin²²² estudió 35 diabéticos insulíndependientes y no encontró correlación entre la pérdida de masa ósea y la duración de la diabetes. Demostró que los diabéticos de menos de 5 años de evolución tenían una osteopenia al menos tan severa como aquellos que llevaban más tiempo de evolución y apuntó que el hecho de encontrar una disminución de masa ósea en el momento del diagnóstico de la enfermedad sugería que

el defecto básico era más una disminución en la formación que una pérdida de masa ósea²²².

Sin embargo, Ponder²⁸⁶ describió un descenso de DMO en columna lumbar L2-L4 (medido por DPA) en los varones diabéticos de más de un año de evolución, paralelo a la disminución del crecimiento, pero en su grupo de diabéticos existía una diferencia de peso y talla respecto al grupo control. En el resto de diabéticos (varones de menos de un año de evolución y la totalidad de las mujeres diabéticas) la DMO era similar a la de los sanos. Los hallazgos de nuestro estudio no confirman esta hipótesis, además, nuestros datos antropométricos no diferían entre los casos y los controles.

McNair²⁴⁸ encontró masas óseas más bajas en pacientes diabéticos comparados con el grupo control, y la disminución fue más marcada en los que desarrollaron la diabetes antes de los 20 años. El 70% de los pacientes de menos de 20 años tenían una pérdida de masa ósea mayor del 10%. Además, el CMO estaba cercano a la normalidad al inicio de la enfermedad clínica e iba disminuyendo de forma progresiva en los primeros cinco años cerca de un 10%, a partir del cual permanecía estable.

Al-Qadreh²⁹⁵ también apoya el hallazgo de estudios previos en los que la DMO disminuía en los primeros años de la enfermedad y luego se estabilizaba.

En estudios longitudinales como el de Shore²³⁴ (realizado con 41 pacientes durante 6-48 meses) y el de Hui²³⁶ (sobre 69 pacientes durante 12-48 meses) encontraron que el CMO de los diabéticos, aunque menor que en los controles, fue independiente de la duración de la enfermedad. Además, en este último estudio, el déficit de masa ósea permaneció constante a lo largo del tiempo que duró y la magnitud del déficit no se correlacionó tampoco con el control diabético.

Lettgen³⁰¹ determinó la DMO en antebrazo distal mediante TCC en 21 diabéticos detectando únicamente disminución de masa ósea en la región ultradistal y que la DMO estaba en relación inversa con la duración de la enfermedad.

Las conclusiones de Lettgen³⁰¹ apoyarían la hipótesis de que los cambios en la DMO podrían ser vistos inicialmente en el hueso trabecular, metabólicamente más activo. Además, el hecho de encontrar una correlación significativa entre la duración

de la diabetes, la HbA1c y la DMO total del antebrazo apoyaría aún más esta posibilidad.

Sin embargo, estos resultados no pudieron confirmarse con el presente trabajo, aunque la técnica utilizada fue diferente. También son contrapuestos a los obtenidos hace unos años por Roe²⁵⁰ en 48 niños y adolescentes diabéticos realizado con la misma técnica, la TCC, en columna lumbar. A diferencia de Lettgen, Roe encontró una mínima reducción de DMO que afectaba únicamente a hueso cortical, sin estar correlacionado con la edad, el sexo, la duración de la diabetes o la HbA1c.

Pascual y colaboradores²³⁰ han llevado a cabo un estudio de masa ósea mediante DXA de columna lumbar y antebrazo en 55 niños y adolescentes diabéticos. No observaron diferencias de masa ósea en relación al tiempo de evolución de la enfermedad, ni tampoco entre aquellos que llevaban menos o más de tres años desde el diagnóstico de su enfermedad.

En el presente estudio no se encontró correlación entre las DMO de las diferentes localizaciones y tiempo de evolución de la enfermedad ($p=0,074-0,542$), lo cual apoya los resultados de otras publicaciones^{222, 230, 234, 242, 300}. La región analizada que más cercana estaba de la significación estadística fue la región ultradistal del antebrazo ($p=0,074$), donde se observó una débil correlación positiva ($r=0,329$).

Aunque en este trabajo no se han recogido datos de forma longitudinal, muestra claramente que la DMO de hueso trabecular y cortical es independiente del tiempo de evolución de la enfermedad, apareciendo DMO inferiores a -2DE tanto en pacientes de poco tiempo de evolución como aquellos que llevaban más de cinco años con la diabetes (figuras 50, 52, 55, 57, 60, 62, 65, 67, 70 y 72).

Los diabéticos pueden presentar diferentes grados de función residual de las células beta del páncreas en el momento del diagnóstico. Quizás aquellos con un déficit de masa ósea al diagnóstico tuvieron una deficiente secreción de insulina para el desarrollo esquelético tiempo antes del debut, y la consiguiente magnitud del déficit dependa de un adecuado tratamiento sustitutivo con insulina.

Tampoco se hallaron diferencias significativas de DMO en los diabéticos según

la forma de diagnóstico de la enfermedad ($p=0,329-0,982$), ya fuera con sintomatología cardinal (polifagia, polidipsia, pérdida de peso, etc, o por el contrario, en situación de cetoacidosis.

De igual manera, las DMO en el grupo de diabéticos según el momento del diagnóstico de la enfermedad (estadio prepuberal, puberal o pospuberal) fueron semejantes, controlando en cada paciente el sexo y estadio puberal en el momento de realizar la densitometría ($p=0,230-0,680$).

Además de tener en cuenta el tiempo de evolución, se controló la edad al comienzo de la diabetes, para valorar si este nuevo parámetro podía influir en la DMO. A diferencia de Lettgen³⁰¹ en el presente estudio no se encontró correlación alguna entre la edad al diagnóstico y la DMO en ninguna de las regiones analizadas.

2.5. Relación de la Densidad Mineral Ósea con parámetros de control metabólico:

La patogenia de la osteopenia diabética y la relación del control metabólico de la enfermedad en la magnitud del defecto de masa ósea sigue siendo un tema en discusión.

Hoy por hoy sabemos que la génesis de la diabetes tipo 1 es de larga evolución y que la insulinopenia puede desarrollarse de manera paulatina y acarrear un trastorno del metabolismo óseo gradual y manifestarse en el momento de la aparición clínica de la enfermedad.

Así, algunos autores^{222, 234} han demostrado que el defecto de masa ósea es evidente poco tiempo después del diagnóstico de la enfermedad, incluso en el primer año tras debutar, utilizando estos datos para argumentar que el defecto de masa ósea es parte de la enfermedad subyacente y no relacionado con el control glucémico.

Otros autores^{205, 259}, sin embargo, han encontrado relación entre la masa ósea y el grado de hiperglucemia. Asimismo, se han descrito varias alteraciones en el

metabolismo mineral óseo (absorción intestinal de calcio deficiente, disminución del calcio iónico, hipercalciuria, cambios en el metabolismo de la vitamina D), que han sido relacionados con el déficit de insulina^{242, 249}.

Además, se ha sugerido que la insulinopenia y la disminución de factores locales de crecimiento, cuyos efectos estimulantes sobre el osteoblasto son bien conocidos, pueden estar directamente implicados en el desarrollo de la osteopenia²⁵⁴.

Puesto que existe asociación entre una baja función de las células β del páncreas y unos altos requerimientos de insulina exógena³⁰², la correlación entre la dosis de insulina diaria y el grado de pérdida ósea podrían reflejar el efecto de una deficiente secreción de insulina^{234, 259}. Este hecho podría explicar el hallazgo en algunos diabéticos de una DMO disminuida en el momento del diagnóstico clínico de la enfermedad^{231, 234} y la falta de correlación entre la duración de la diabetes y la DMO de diversos estudios.

McNair²⁵⁹ observó que el control metabólico cuantificado por la dosis de insulina y la secreción insulina residual, determinado por la concentración sérica de péptido C, eran los principales factores determinantes del CMO en los diabéticos tipo 1: los que tuvieron un peor control metabólico tenían una mayor pérdida de masa ósea y en los que no se detectó una secreción de insulina residual detectable, presentaron un CMO inferior que los que precisaban una menor dosis de insulina.

La relación entre DMO y HbA1c ha estado también sujeta a polémica. Wiske²³⁵ encontró una correlación negativa entre el CMO y la duración de la enfermedad, pero la pérdida de masa ósea no variaba con el control glucémico. Tampoco se encontró correlación entre control metabólico y déficit de masa ósea en los trabajos de Hui²³⁶, Weber²⁴⁷ y Roe²⁵⁰.

Olmos²³⁸ no encontró de forma global diferencias de masa ósea de columna lumbar entre diabéticos y sanos, pero encontró una correlación negativa entre la DMO y la HbA1c o la duración de la enfermedad, sugiriendo que el grado de control metabólico podía influir produciendo cambios de masa ósea en este grupo de pacientes. Sin embargo, su grupo de estudio fue diferente, pues estaba configurado por 94 pacientes con edades comprendidas entre los 18 y los 62 años y el tiempo de evolución

fue de 12 (8) años.

La HbA1c refleja el control glucémico durante los 2-3 meses precedentes, mientras que los cambios en la DMO tienen lugar en períodos más largos de tiempo. Por este motivo en este trabajo se decidió relacionar la DMO con la HbA1c media de los tres últimos años y se utilizó como índice de control metabólico junto con la dosis de insulina diaria.

Ninguno de estos parámetros valora de forma exacta el estado metabólico global del paciente, pero la combinación de ambos puede proporcionar una estimación aproximada de la severidad de las alteraciones de la homeostasis de la glucosa.

Lettgen y colaboradores³⁰¹ encontraron que existía una correlación negativa significativa entre la HbA1c y la DMO total del antebrazo, así como con la duración de la enfermedad, sugiriendo que el control metabólico disminuye con la duración de la diabetes.

A diferencia de los resultados de Lettgen, en nuestro trabajo no se encontró correlación entre la DMO de las diferentes regiones estudiadas y la HbA1c previa a la realización de la densitometría, así como tampoco con la HbA1c media de los últimos años previos al estudio en aquellos pacientes que llevaban más tiempo de evolución.

En este trabajo no aparecieron diferencias significativas de DMO (controlando el sexo y el estadio puberal) en cuanto a la dosis de insulina que recibían ($p = 0,094 - 0,85$). La región analizada que más cercana estaba a la significación estadística fue la región ultradistal del antebrazo ($p = 0,094$).

Tampoco se hallaron diferencias significativas de DMO en relación a la HbA1c media ($p = 0,104 - 0,656$). La región analizada más cercana a la significación estadística fue la columna lumbar L1-L4 ($p = 0,104$).

No se encontraron, por tanto, coeficientes de correlación significativos entre parámetros de control metabólico (dosis de insulina, HbA1c media) con ninguna de las DMO tanto a nivel trabecular como cortical de esqueleto axial o periférico.

Sin embargo, apareció una correlación positiva entre el tiempo de evolución de la enfermedad y la dosis de tratamiento recibida ($r=0,39$, $p=0,014$). Al analizar si la HbA1c media o la dosis de insulina era distinta en los diabéticos de mayor o menor tiempo de evolución, se observó que los diabéticos diagnosticados hacía más de 5 años precisaban una mayor dosis de insulina para controlar la glucemia ($p=0,014$), pero la HbA1c media era similar en ambos grupos. ($p=0,803$).

Al igual que otros autores^{222, 231, 232, 234, 236, 250, 252, 286} no se encontró una correlación positiva entre la duración de la enfermedad, la HbA1c y los valores de masa ósea. Estos resultados indican que deben existir otras variables además del balance glicometabólico que intervengan en el desarrollo de la osteopenia diabética.

De cualquier forma sería interesante realizar un estudio longitudinal con medidas repetidas de talla, peso, HbA1c, dosis de insulina y DMO para estudiar de forma más precisa la contribución del control metabólico en la mineralización ósea de estos pacientes.

2.6. Características diferenciales entre pacientes diabéticos osteopénicos y no osteopénicos:

En muy pocos estudios se ha determinado si existen diferencias entre los pacientes diabéticos osteopénicos y los no osteopénicos, definidos en base a un criterio densitométrico. Sin embargo, parece interesante conocer si dentro del grupo de diabéticos analizados hay alguna característica, ya sea antropométrica o de control metabólico de la enfermedad, o algún factor ambiental que pueda justificar de alguna manera una deficiente mineralización.

En este trabajo, la edad, la talla, el peso y el IMC era similar en ambos grupos de diabéticos (Tabla XLVII). Shore²³⁴ tampoco encontró diferencias antropométricas ni en la velocidad de crecimiento entre diabéticos osteopénicos y no osteopénicos.

La mayor parte de los diabéticos peor mineralizados (70%) estaban en pleno brote puberal (estadios III y IV de Tanner) (figura 70).

El 80% de los pacientes diabéticos fueron diagnosticados antes de iniciar el brote puberal. De ellos, el 38% de los varones (n=7) y el 10% de las mujeres (n=3) presentaron DMO inferiores a - 2DE respecto al grupo control (figuras 50 y 52)

Entre ambos grupos de diabéticos no se apreciaron diferencias significativas en cuanto a la forma de debut de la enfermedad ($p=0,366$), realización de actividad física ($p=0,068$) o ingesta de calcio ($p=0,343$).

Sin embargo, el 50% de los diabéticos osteopénicos (5 pacientes) realizaban menos de tres horas semanales de actividad física y también un 50% tenían una ingesta baja de calcio, inferior a 800 mg/d, aunque estas diferencias podían ser explicadas por el azar.

Asimismo, no se encontraron diferencias entre los diabéticos con DMO inferior a -2DE y los que tenían un valor de DMO situado entre la media y 2 DE respecto al grupo control en cuanto al grado de control glucémico, cuantificado por la dosis de insulina diaria y la HbA1c ni en cuanto al tiempo de evolución de la enfermedad (Tabla XLVII).

En el artículo publicado por Durá y colaboradores²⁴² el tiempo de evolución y el grado de control metabólico, medido únicamente por la HbA1c, no se diferenció de forma significativa entre diabéticos osteopénicos y los no osteopénicos, pero en este trabajo se empleó como técnica diagnóstica la SPA de radio y el parámetro medido fue por tanto CMO y no DMO, considerando osteopénicos aquellos pacientes con CMO inferiores a -1DE.

Shore²³⁴ apreció que los diabéticos osteopénicos recibían mayor dosis de insulina que los no osteopénicos, lo cual podría representar una mayor severidad en la deficiencia de insulina, y tampoco encontró diferencias significativas entre ambos grupos de diabéticos en relación a la duración de la enfermedad. No obstante, hay que tener en cuenta que el estudio densitométrico se llevó a cabo con SPA de antebrazo, con lo que los resultados no son extrapolables.

En el presente trabajo no se ha demostrado por tanto ninguna relación entre la gravedad de la osteopenia y los parámetros de control de la enfermedad, expresado en

la cifra de HbA1c, dosis de insulina y el tiempo de evolución de la diabetes, hecho compartido por otros autores^{150, 222, 223, 235, 236, 242, 247, 300} y contrapuesto a lo descrito por McNair²⁴⁸, Olmos²³⁸ y Lettgen³⁰¹.

Es decir, aquellos pacientes que llevaban más tiempo con la diabetes o los que precisaban más dosis de insulina para controlar su enfermedad o los que presentaron una HbA1c media más elevada, no por ello tuvieron una DMO más baja que el resto del grupo de diabéticos.

Además, los diabéticos de larga evolución con DMO inferior a las -2DE respecto al grupo control, no tenían valores diferentes desde el punto de vista estadístico de HbA1c, duración de la enfermedad o dosis de insulina, con respecto a los diabéticos no osteopénicos.

Los resultados obtenidos en este estudio muestran que la DMO está disminuida en los niños y adolescentes diabéticos tanto a nivel axial (columna lumbar L1-L4) como apendicular (antebrazo), y por tanto corroboran que se trata de una población de riesgo de padecer osteoporosis en la vida adulta.

Las discrepancias encontradas entre este trabajo y los previamente publicados pueden ser debidas a varios factores, incluyendo diferencias entre las técnicas de medida empleadas, el diseño del estudio, la selección de los pacientes y problemas estadísticos asociados con un insuficiente tamaño muestral.

No se ha encontrado ninguna causa que justifique la disminución de masa ósea en hueso cortical y trabecular en los niños y adolescentes diabéticos.

La falta de correlación entre los valores de masa ósea y la duración de la enfermedad, la HbA1c o la dosis de insulina diaria, sugiere que deben estar implicados otros factores distintos a los parámetros de control metabólico.

Todo ello parece indicar que la osteopenia es un hecho inherente a la enfermedad diabética, debido a una deficiencia en la formación o adquisición de masa ósea.

Las consecuencias de una disminución de masa ósea en niños y adolescentes diabéticos son desconocidas en el momento actual. Las fracturas vertebrales no son una complicación en niños con esta enfermedad, sin embargo, podría predisponer a tener un mayor número de fracturas en la vida adulta, cuando la masa ósea disminuye.

Los estudios dirigidos a analizar la incidencia de fracturas en adultos afectados de diabetes mellitus insulín dependiente han proporcionado resultados contradictorios. Para determinar si realmente la diabetes tipo 1 de debut en la edad pediátrica supone un aumento de incidencia de fracturas osteoporóticas, se precisa de un seguimiento a largo plazo de dichos pacientes y series más numerosas.

Sería conveniente incluir un estudio de masa ósea en los protocolos de estudio y seguimiento de las complicaciones de la diabetes infantojuvenil, así como realizar estudios longitudinales para determinar si los diabéticos osteoporóticos permanecen en la misma situación al avanzar la edad.

La detección de éstas y otras poblaciones pediátricas en riesgo de desarrollar osteoporosis en épocas más tardías de la vida, deben promover la adopción de medidas encaminadas a mejorar y revertir su potencial situación de osteopenia, que sin duda va a condicionar una mejoría sustancial de su estado de salud, calidad de vida y adaptación social.

VII. CONCLUSIONES

VII. CONCLUSIONES

En este trabajo se confirma la utilidad de la absorciometría dual de rayos X (DXA) como técnica no invasiva, precisa, segura y fiable de cuantificación de masa ósea. Ha permitido elaborar los patrones de normalidad de DMO en la población pediátrica del área de Madrid, representada por 246 voluntarios sanos, tanto a nivel de hueso trabecular como en hueso cortical. Asimismo, ha facilitado la comparación de la masa ósea de un grupo de 45 niños y adolescentes diabéticos.

Los resultados más destacados obtenidos en este trabajo se detallan a continuación.

En referencia a la **POBLACION CONTROL**:

1. La densidad mineral ósea aumenta conforme avanzan la edad, el estadio puberal, el peso, la talla o el IMC. El momento de mayor incremento de masa ósea se produce, en ambos sexos, durante el pico puberal.

2. Al separar la población por sexos, los valores de DMO de **columna lumbar** (vértebras L1-L4) han sido más elevadas en niñas que en niños, pero únicamente en el intervalo etario entre los 10 y los 14 años. Este hecho probablemente tenga relación con que el brote puberal se produce más precozmente en el sexo femenino. En el resto de edades estudiadas, no se han encontrado diferencias significativas de masa ósea entre ambos sexos.

Si las comparaciones de densidad mineral ósea entre varones y mujeres se realizan atendiendo al estadio puberal, tal y como cabría esperar, no existen diferencias significativas, ya que dichos estadios representan similares periodos de maduración en ambos sexos.

3. En **antebrazo**, ya sea evaluado en su totalidad como en cualquiera de sus porciones (ultradistal, mediodistal y tercio distal), se encontraron diferencias de masa ósea entre ambos sexos, y éstas no eran explicadas por el azar.

Así, los valores de DMO en antebrazo fueron inferiores en mujeres respecto a los varones. Dichas diferencias entre sexos fueron aún más marcadas a partir del brote puberal.

4. Independientemente del sexo estudiado, la variable que más ha influido en la densidad mineral ósea medida en **columna lumbar**, ha sido el **peso**.

5. Independientemente del sexo estudiado, la variable que más ha influido en la densidad mineral ósea medida en **antebrazo**, ha sido la **edad**. Únicamente en la región ultradistal, más rica en hueso trabecular, la variable que más fuerza ha tenido ha sido el **peso**.

6. En **columna lumbar** no se encontró ninguna relación significativa entre el incremento de masa ósea y la actividad física o la ingesta de calcio. Son la pubertad y los factores genéticos los que más efecto producen en el desarrollo de la masa ósea.

Los valores de densidad mineral ósea media del **antebrazo** en su totalidad (RCtotal) y de las regiones ultradistal (RCUD) y tercio distal (RC1/3), diferían por sexo, estadio puberal y grado de actividad física ($p < 0,05$). Sin embargo la densidad mineral ósea media de la región medial del antebrazo (RCMID) sólo difería por sexo y estadio puberal.

En relación a la **POBLACION DIABETICA**, los resultados más destacables fueron:

7. Considerados globalmente, los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 muestran una reducción heterogénea, aunque estadísticamente significativa, de la densidad mineral ósea en relación a una población de control. En el 33% de los pacientes diabéticos la densidad mineral ósea fue inferior a -1 DE respecto a la población sana de referencia.

8. La densidad mineral ósea en el grupo de pacientes diabéticos estudiados está disminuida, a pesar de que no existe evidencia de afectación del crecimiento o retraso en la maduración ósea. Las discrepancias en masa ósea no pudieron explicarse por diferencias en el desarrollo puberal o en los datos antropométricos entre ambas poblaciones.

9. La pérdida de masa ósea experimentada ha sido más pronunciada en los varones que en las mujeres diabéticas.

10. Independientemente del sexo considerado, las mayores diferencias de masa ósea entre la población sana y diabética se produjeron a partir del brote puberal, y tanto en columna lumbar L1-L4 como en antebrazo.

11. En los pacientes diabéticos existe una disminución de masa ósea tanto en hueso trabecular como cortical. Las diferencias de masa ósea más llamativas se produjeron a nivel de hueso trabecular, representado por los cuerpos vertebrales de columna lumbar L1-L4.

12. La reducción de masa ósea progresa al mismo tiempo que la enfermedad, pero no parece verse influida por el tiempo de evolución de la misma.

13. En el presente trabajo no se ha podido encontrar correlación entre los valores de densidad mineral ósea y los parámetros de control metabólico de la diabetes, como son la HbA_{1c} media y la dosis de insulina diaria.

14. Este estudio ha permitido separar el grupo de pacientes diabéticos en osteopénicos y no osteopénicos. Al comparar entre ambas poblaciones las variables antropométricas, el tiempo de evolución de la enfermedad y el grado de control metabólico, no se han encontrado diferencias significativas que puedan justificar una diferencia de masa ósea.

VIII. BIBLIOGRAFIA

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Glimcher MJ. The nature of the mineral component of bone and the mechanism of calcification. En: Coe LF, Favus MJ. Disorders of bone and mineral metabolism. Raven Press. New York. 1992: 265-286.
2. Chesney RW. Osteopatías metabólicas: metabolismo del hueso y de la vitamina D. En: Behrman, Kliegman, Arvin. Nelson, Tratado de Pediatría. 15 Ed. McGraw-Hill Interamericana. Madrid 1997: 2470-2473.
3. Fawcett DW. Tratado de histología. 11 Ed. Interamericana McGraw Hill 1987: 199-239.
4. Carrascosa A, Yeste D, Audí L. Crecimiento y mineralización del tejido óseo. El hueso y cartilago de crecimiento como órganos diana para la acción hormonal. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia Bouthelie R, Rodríguez F. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Editores médicos. Madrid 1995: 81-93.
5. Rubin CT, Rubin JE. The biology, physiology and morphology of bone. En: Kelley WN, Ruddy S, Harris ED, Sledge CB. Textbook of rheumatology. 5ª Ed. WB Saunders Company. Philadelphia 1997: 55-75.
6. Katzman D, Bachrach LK, Carter DR, Marcus R. Clinical and anthropometric correlates of bone mineral acquisition in healthy adolescent girls. J Clin Endocrinol Metab 1992; 73:1332-1339.
7. Canalis E. Skeletal growth factors and aging. J Endocrinol Metab 1994; 78:1009-1010.
8. Yeste D, Carrascosa A, Audí L. Fisiopatología del metabolismo calcio-fósforo. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia Bouthelie R, Rodríguez F. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Editores médicos. Madrid 1995: 551-566.
9. Canalis E, McCarthy TH, Centrella M. Growth factors and the regulation of bone remodeling. J Clin Invest 1988; 81:277-281.
10. Argente J, Carrascosa A. Factores de crecimiento semejantes a la insulina. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia Bouthelie R, Rodríguez F. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Editores médicos. Madrid 1995: 67-80.
11. Lozano Tonkin, C. Densitometría ósea. FOMECO 1993; 1(2):141-146.

12. Kanis JA. Evaluación de la masa ósea y la osteoporosis. En: Osteoporosis. Ed Blackwell Science. Londres. 1996, p:130-167.
13. Del Río L. Densitometría ósea: valoración de la mineralización esquelética. *An Esp Ped* 1997; s 93:27-33.
14. Health and public committee, American College of Physicians. Radiological methods to evaluate bone mineral content. *Ann Intern Med* 1988; 100:908-911.
15. Puchal R. Bases físicas de la densitometría ósea. *Rev Esp Med Nuclear* 1991; 10:3-6.
16. Cameron JR, Sorensen JA. Measurement of bone mineral "in vivo": an improved method. *Science* 1963; 142:230-232.
17. Christiansen C, Rodbro P. Bone mineral content in the forearm measured by photon absorptiometry. Principles and reability. *Scand J Clin Lab Invest* 1975; 35:323-330, 425-431, 507-510.
18. Faulkner KG, Glüer CC, Majumdar S, Lang P, Engelke K, Genant HK. Non invasive measurements of bone mass, structure and strength: current methods and experimental techniques. *Am J Röntgenol* 1991; 157:1229-1237.
19. Lang P, Steiger P, Faulkner K, Gluer C, Genant HK. Osteoporosis: Current techniques and recent developments in Quantitative Bone Densitometry. *Radiol Clin North Am* 1991; 29:49-76.
20. Genant HK, Glüer CC, Faulkner KG, Majumdar S, Harris ST, Engelke K, van Kuijk C. Acronymus in bone densitometry. *Osteoporosis Int* 1992; 2:224.
21. Pacifici R, Rupich R, Griffin M, Chines A, Susman N, Avioli LV. Dual energy radiography versus quantitative computer tomography for the diagnosis of osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:705-710.
22. Roig D, Nolla JM. Indicaciones de la densitometría ósea. *Med Clin (Barc)* 1992; 98:456-457.
23. Rüdsegger P, Durand E, Dambacher M. Localization of regional forearm bone loss from high resolution computed tomographic images. *Osteoporosis Int.* 1991; 1:76-80.
24. Cosman F, Herrington B, Himmelstein S, Lindsay R. Radiographic absorptiometry: a simple method for determination of bone mass. *Osteoporosis Int* 1991; 2:34-38.
25. Need AG, Nordin BEC. Which bone to measure?. *Osteoporosis Int* 1991; 1:3-6.

26. Nuti R, Martini G, Righi G, Frediani B, Turchetti V. Comparison of total body measurements by dual-energy X-ray absorptiometry. *J Bone Miner Res* 1991; 6:681-687.
27. Seo GS, Shiraki M, Aoki C, Chen JT, Aoki J, Imose K, Togawa Y, Inoue T. Assessment of bone density in the distal radius with computer assisted X-ray densitometry (CXD). *Bone Miner* 1994; 27:173-182.
28. Soriano A, Crespo A, Castro JM. Densitometría ósea de columna lumbar (L2, L3 y L4) y fémur proximal. *Rev Esp Med Nuclear* 1991; 10:13-15.
29. Rico H, Revilla M. Densitometría ósea de cuerpo entero y composición corporal. *Rev Esp Med Nuclear* 1991; 10:19-22.
30. Brailon PM, Salle BL, Brunet J, Glorieux FH, Delmas PD, Meunier PJ. Dual energy X-ray absorptiometry measurement of bone mineral content in newborns: validation of the technique. *Pediatr Res* 1992; 32:77-81.
31. Njeh CF, Samat SB, Nightingale A, McNeil EA, Boivin CM. Radiation dose and in vitro precision in paediatric bone mineral density measurement using dual X-ray absorptiometry. *Br J Radiol* 1997; 70:719-727.
32. Gómez C, Díaz JB, Virgós MJ, Cannata JB. Importancia de los aspectos metodológicos en la realización de estudios de densitometría ósea. *Rev Esp Med Nuclear* 1991; 10:23-28.
33. Lai KC, Goositt MM, Murano R, Chesnut CH. A comparison of two dual-energy X ray absorptiometry systems for spinal bone mineral measurement. *Calcif Tissue Int* 1992; 50:203-208.
34. Faulkner KG, McClung MR, Coleman LJ, Kingston-Sandahl. Quantitative ultrasound of the heel: correlation with densitometric measurements at different skeletal sites. *Osteoporosis Int* 1994; 4:42-47.
35. Puchal R, Roig D, Pons F, Mora J, Del Río L. Intercambibilidad de resultados en densitometría ósea. *Rev Esp Med Nuclear* 1991; 10:52-56.
36. Glüer C, Steiger P, Selvidge R, Elliesen-Kliefoth K, Hayashi C, Genaut H. Comparative assesment of dual photon absorptiometry and dual energy radiography. *Radiology* 1990; 174:223-228.
37. Russell-Aulet M, Wang J, Thornton J, Pierson R Jr. Comparison of dual-photon absorptiometry systems for total-body bone and soft tissue measurements: dual-energy X-rays versus Gadolinium 153. *J Bone Miner Res* 1991; 6:411-415.

38. Seto H, Kageyama M, Nomuna K, Kakishita M, Tonami S. Precision of total body and regional bone mineral measurement by dual energy X-ray absorptiometry. *Radiat Med* 1991; 9:110-113.
39. Kelly TL, Crane G, Baran T. Single X-Ray absorptiometry of the forearm: precision, correlation and reference data. *Calcif Tissue Int* 1994; 54:212-218.
40. Kaufman JJ, Einhorn TA. Perspectives: ultrasound assessment of bone. *J Bone Miner Res* 1993; 8:517- 525.
41. Schonau E, Radermacher A, Wentzlik U, Klein K, Michalk D. The determination of ultrasound velocity in the os calcis, thumb and patella during childhood. *Eur J pediatr* 1994; 153:149-152.
42. Gluer CC, Vahlensieck M, Faulkner KG, Engelke K, Black D, Genant HK. Site-matched calcaneal measurements of broad-band ultrasound attenuation and single x-ray absorptiometry: Do they measure different skeletal properties?. *J Bone Miner Res* 1992; 7:1071-1079.
43. Jaworski M, Lebedowski M, Lorene RS, Trempe J. Ultrasound bone measurement in pediatric subjects. *Calcif Tissue Int* 1995; 56:368-371.
44. Rubin SM, Cumming S. Results of bone densitometry affect women's decisions about taking measures to prevent fractures. *Ann Intern Med* 1992; 116:990-995.
45. Young H, Howey S, Purdie DW. Broadband ultrasound attenuation compared with dual-energy x-ray absorptiometry in screening for postmenopausal low bone density. *Osteoporosis Int* 1993; 3:160-164.
46. Mughal MZ, Langton CM, Utretch G, Morrison J, Specker BL. Comparison between broad-band ultrasound attenuation of the calcaneum and total bone mineral density in children. *Acta Paediatr* 1996; 85:663-665.
47. Del Río L. Mediciones óseas con ultrasonidos. *REEMO* 1997; 6:107-112.
48. Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of metabolic bone disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:1-18.
49. Vargas DM, Audi L, Carrascosa A. Marcadores bioquímicos del metabolismo óseo. *Endocrinología* 1994; 41:283-289.
50. Sainz J. Estrategias para el análisis genético de la ostoporosis. *REEMO* 1997; 6:205-207.

51. Eriksen EF, Brixen K, Charles P. New markers of bone metabolism: clinical use in metabolic bone disease. *Eur J Endocrinol* 1995; 132:251-263.
52. Carrascosa A, Yeste D, Gussinyé M. Osteopenia. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia Bouthelier R, Rodríguez F. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. Editores médicos. Madrid 1995: 577-593.
53. Díaz A. Marcadores del remodelado óseo. *An Esp Ped* 1997; s93:21-26.
54. Blumsohn A, Hannon RA, Wrate R, Barton J, Al-Dehaimi AW, Colwell A, Eastel R. Biochemical markers of bone turnover in girls during puberty. *Clin Endocrinol* 1994; 40:663-670.
55. Delmas PD. Clinical use of biochemical markers of remodeling in osteoporosis. *Bone* 1992; 13:s17-s21.
56. Carrascosa A, Del Río L, Gussinyé M, Yeste D, Audí L. Mineralización del esqueleto óseo durante la infancia y adolescencia. Factores reguladores y patrones de la normalidad. *An Esp Pediatr* 1994; 40:246- 252.
57. Azria M. The value of biomarkers in detecting alterations in bone metabolism. *Calcif Tissue Int* 1989; 45:7-11.
58. Sagesse G, Bertelloni S, Baroncelli GI, Di Nero G. Serum levels of carboxyterminal proptide of type Y procollagen in healthy children from 1st year of life to adulthood and in metabolic bone disease. *Eur J Pediatr* 1992; 152:764-768.
59. Martínez ME, del Campo MT. Piridinolinas y telopéptido como marcadores de resorción en el estudio del metabolismo mineral óseo. *Rev Esp Enf Oseas Metab* 1995; 5:115-117.
60. González J. Redefinición de osteoporosis. *Rev Esp Med Nuclear* 1991; 10:43-44.
61. Kalero H. Pathogenesis of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1991; Suppl 49:S11-S14.
62. Gallagher JC. The pathogenesis of osteoporosis. *Bone Miner* 1990; 9:215-217.
63. Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94:646-649.
64. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC Jr, Khaltaev M. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9:1137-1141.
65. Kanis JA. Causas de la osteoporosis. En: *Osteoporosis*. Ed Blackwell Science. Londres. 1996: 93-129.

66. Mora S, Goodman WG, Loro ML, Roe TF. Age-related changes in cortical and cancellous vertebral bone density in girls: assessment with quantitative CT. *AJR* 1994; 162:405-409.
67. Masien LG, Alarco R. Relevancia clínica de la masa ósea. *Rev Esp Med Nucl* 1989; 8(supl III):41-42.
68. Díez A. Relación entre masa ósea medida por densitometría y riesgo de fractura. *Rev Esp Med Nuclear* 1991; 10:45-48.
69. Johnston CC, Slemenda CW, Melton LV. Clinical use of bone densitometry. *N Engl J Med* 1991; 324:1105-1109.
70. Kanis JA, Minne WH, Meunier PJ, Ziegler R, Allender E. Quality of life and vertebral osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1992; 2:161-163.
71. Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL. Long term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* 1993; 8:1227-1233.
72. Díaz M. Umbral de fractura. *Rev Esp Med Nuclear* 1991; 10:49-51.
73. Del Cañizo FJ, Moreira MN, García L, Puente D, Hawkins F. Comparación de la medida de la densidad mineral ósea entre antebrazo dominante y no dominante. *REEMO* 1995; 5:80-82.
74. Pollitzer WS, Anderson JB. Ethnic and genetic differences in bone mass: a review with a hereditary vs environmental perspective. *Am J Clin Nutr* 1989; 50:1244-1259.
75. Ruiz JC, Mandel C, Garabedian M. Influence of spontaneous calcium intake and physical exercise on the vertebral and femoral bone mineral density of children and adolescents. *Bone Miner Res* 1995; 10:675-681.
76. Matkovich V, Fontana D, Tomnac C, Goel P, Chesnut CH. Factors that influence peak bone mass formation: a study of calcium balance and the inheritance of bone mass in adolescent females. *Am J Clin Nutr* 1990; 52:878-888.
77. Bishop NJ. Valoración absorciométrica de la acreción mineral ósea en la infancia. *Actualidad nutricional Milupa* 1995; 20:29-34.
78. Nolla JM, Mateo L, Rozadilla A, Pons M, de Blanco J, Roig D. Indicaciones de la densitometría ósea en enfermedades susceptibles de inducir osteoporosis. *Rev Esp Med Nuclear* 1991; 10: 62-64.

79. Shore RM, Langman CB, Donovan JM, Conway JJ, Poznanski AK. Bone mineral disorders in children: evaluation with Dual X-Ray Absorptiometry. *Radiology* 1995; 196:535-540.
80. Carrascosa A, Gussinyé M, Del Río L, Yeste D, Audí L. ¿Es la osteoporosis una enfermedad que puede iniciarse en la edad pediátrica?. *Endocrinología* 1994; 41:103-105.
81. Moreno M, González-Hachero J, Sánchez-Calero J, Morón MC, Vázquez MA, Pérez R. Contenido mineral óseo en niños normales. *An Esp Pediatr* 1994; 41:31-35.
82. Sievänen H, Kannus P, Oja P, Vuori I. Precision of dual energy-x-ray absorptiometry in the upper extremities. *Bone Mineral* 1993; 20:235-243.
83. Massie A, Reid DM, Porter RW. Screening for osteoporosis: comparison between dual energy x-ray absorptiometry and broadband ultrasound attenuation in 1000 perimenopausal women. *Osteoporosis Int* 1993; 3:107-110.
84. Johnston CC, Melton LJ, Lindsay R, Eddy DM. Clinical indications for bone mass measurements: a report from the scientific advisory board of the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1989; 4:1-28.
85. Ellis KJ, Shypailo RJ, Pratt JA, Pond WG. Accuracy of dual-energy x-ray absorptiometry for body composition measurements in children. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:660-665.
86. Kröger H, Kotaniemi A, Vainio P, Alhava E. Bone densitometry of the spine and femur in children by dual-energy x-ray absorptiometry. *Bone Miner* 1992; 17:75-85.
87. Salle BL, Braillon P, Glorieux FH, Brunet J, Caverio E, Meunier PJ. Lumbar bone mineral content measured by dual energy x-ray absorptiometry in newborns and infants. *Acta Paediatr* 1992; 81:953-958.
88. Horsman A, Ryan SW, Congdon PJ, Truscott JG, Simpson M. Bone mineral content and body size 65 to 100 weeks' postconception in preterm and full term infants. *Arch Dis Child* 1989; 64:1579-1586.
89. Vyhmeister NR, Linkhart A. Measurement of humerus and radius bone mineral content in the term and preterm infant. *J Pediatr* 1988; 113:118-195.
90. Genant HK, Steiger P, Faulkner J, Majumdar S, Lang P, Glüer CC. Non-invasive bone mineral analysis: recent advances and future directions. En: Christiansen C, Overgaard K. *Osteoporosis*. Osteopress Copenhagen 1990: 97-135.

91. Ilich JZ, Hsieh C, Tzagournis MA, Wright JK, Saracoglu M, Barden HS, Matkovic V. A comparison of single photon and dual x-ray absorptiometry of forearm in children and adults. *Bone* 1994; 15:187-191.
92. Casez JP, Muehlbauer RC, Lippuner K, Kelly T, Fleisch H, Jaeger P. Dual-energy X-ray absorptiometry for measuring total bone mineral content in the rat: study of accuracy and precision. *Bone Miner* 1994; 26:61-68.
93. Farrerons J. Concepto de normalidad en densitometría ósea. *Rev Esp Med Nuclear* 1991; 10:35-38.
94. Del Río L, Minoves M, Garcia JR, Pons F, Bosch A, Carrascosa A. Evolution of bone mass in childhood and adolescence. Use of the bone densitometry. En: Domenech-Torné FM, Hahn K, Roca I. First European Symposium of Pediatric Nuclear Medicine. Barcelona 1992: 205-211.
95. Royer P. Growth and development of body tissues. En: Davis JA, Dobbing J. *Scientific Foundations of Paediatrics*, 2nd ed. London, Heinemann 1981: 565-589.
96. Del Río L, Carrascosa M, Pons F, Gussinye M, Yeste D, Domènech FM. Bone mineral density of the lumbar spine in white mediterranean spanish children and adolescents. Changes related to age, sex and puberty. *Pediatr Res* 1994; 35:362-366.
97. Díaz Curiel M, Carrasco de la Peña JL, Honorato PérezJ, Pérez Cano R, Rapado A, Ruiz Martínez I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. Multicentre Research Project on Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997; 7:59-64.
98. Hawkins F, Prieto S. Aplicaciones clínicas de la densitometría ósea. *Rev Clin Esp* 1993; 193:503-508.
99. Pons F, Del Río L. Aplicación de los estudios densitométricos en pediatría. *Rev Esp Med Nuclear* 1991; 10: 65-67.
100. Riggs BL, Melton LJ. The prevention and treatment of osteoporosis. *N Engl J Med* 1992; 327:620-627.
101. Torrijos A. Controles a efectuar en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. *Rev Esp Med Nuclear* 1991; 10:71-72.
102. Seeman E, Hopper JL, Cooper ME, Parkinson E, McKay J, Jerums G. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1989; 320:554-558.

103. Gilsanz V, Roe TF, Mora S, Costin G, Goodman W. Changes in vertebral bone density in black girls and white girls during childhood and puberty. *N Engl J Med* 1991; 325:1597-1600.
104. Raizs LG, Kream BE. Regulation of bone formation (I). *N Engl J Med* 1983; 309:29-35.
105. Raizs LG, Kream BE. Regulation of bone formation (II). *N Engl J Med* 1983; 309:83-89.
106. Miller JZ, Johnston CC. Relationship of dietary calcium and bone mass in twin children. *J Bone Miner Res* 1990; 5(supp):s 275.
107. Matkovic V. Calcium and peak bone mass. *J Int Med* 1992; 231:151-160.
108. Chan GM. Dietary calcium and bone mineral status of children and adolescents. *Am J Dis Child* 1991; 145:631-634.
109. Schonau E. The development of the skeletal system in children and the influence of muscular strength. *Horm Res* 1998; 49:27-31.
110. Johnston CC, Miller JZ, Slemenda CW, Reister TK, Hui S, Christian JC, Peacock M. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992; 327:82-87.
111. Jouanny P, Guillemin F, Kuntz C, Jeandel C, Pourel J. Environmental and genetic factors affecting bone mass. Similarity of bone density among members of healthy families. *Arthritis Rheum* 1995; 38:61-67.
112. Greenfield EM, Goldberg VM. Genetic determination of bone density. *Lancet* 1997; 350:1263-1264.
113. Lonzer MD, Imrie R, Rogers D, Worley D, Licata A, Secic M. Effects of hereditary, age, weight, puberty activity and calcium intake on bone mineral density in children. *Clin Pediatr Phila* 1996; 35:185-189.
114. Seeman E, Tsalamandris C, Formica C, Hooper JL, McKay J. Reduced femoral neck bone density in daughters of women with hip fractures: the role of low peak bone density in the pathogenesis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9:739-743.
115. Sambrook PN, Kelly PJ, Morrison NA, Eisman JA. Genetics of osteoporosis. *Br J Rheumatol* 1994; 33:1007-1011.

116. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994; 367:284-287.
117. Hustmyer FG, Peacock M, Hui S, Johnston C, Christian J. Bone mineral density in relation to polymorphism at the vitamin D receptor. *J Clin Invest* 1994; 94:2130-2134.
118. Sainz J, Van Tornout JM, Loro ML, Sayre J, Roe TF, Gilsanz V. Vitamin D-receptor gene polymorphisms and bone density in prepubertal american girls of mexican descent. *N Engl J Med* 1997; 337:77-82.
119. Kovanlikaya A, Sainz J, Loro ML, Sayre J, Roe T, Gilsanz V. Relationship between vitamin D receptor alleles and the volume an density of cortical bone children. *J Bone Miner Res* 1996; 11(S1):s475.
120. Dawson-Hughes B, Harris SS, Finneran S. Calcium absorption and low calcium intakes in relation to vitamin D receptor genotypes. *Endocrinol Metab* 1995; 80:3657-3661.
121. Garnero P, Borel O, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Vitamin D receptor gene polymorphisms do not predict bone turnover and bone mass in healthy premenopausal women. *J Bone Miner Res* 1995; 10:1283-1288.
122. Spotila LD, Caminis J, Johnston R, Shimoya KS, O'Connor MP, Prockop DJ et al. Vitamin D receptor genotype is not associated with bone mineral density in three ethnic/regional groups. *Calcif Tissue Int* 1996; 59:235-237.
123. Gross C, Ecclessahall TR, Malloy PJ, Villa ML, Marcus R, FeldmanD. The presence of a polymorphism at the translation initiation site of the vitamin D receptor gene is associated with low bone mineral density in postmenopausal mexican-american women. *J Bone Miner Res* 1996; 12:1850-1855.
124. Eisman JA. Vitamin D receptor gene alleles and osteoporosis: an affirmative view. *J Bone Miner Res* 1995; 10:1289-1292.
125. Peacock M. Vitamin D receptor gene alleles and osteoporosis: a contrasting view. *J Bone Miner Res* 1995; 10:1294-1297.
126. Cooper GS, Umbach DM. Are vitamin D receptor polymorphism associated with bone mineral density?. A meta-analysis. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1841-1849.
127. Viitanen AM, Kärkkäinen M, Laitinen K, Lamberg-Allardt C, Räsänen L, ViiKari J et al. Common polymorphism of the vitamin D receptor gene is associated with variation of peak bone mass in young Finns. *Calcif Tissue Int* 1996; 59:231-234.

128. Ferrari SL, Rizzoli R, Slosman DO, Bonjour JP. Do dietary calcium and age explain the controversy surrounding the relationship between bone mineral density and vitamin D receptor gene polymorphism?. *J Bone Miner Res* 1998; 13:363-370.
129. Demay MB. Hereditary defects in vitamin D metabolism and vitamin D receptor defects. En: De Groot LJ, Burger HG, Jameson JL (eds). *Endocrinology*. W Saunders. Philadelphia. 1995: 1173-1189.
130. RiggsBL. Vitamin D-receptor genotypes and bone density. *N Engl J Med* 1997; 337:125-126.
131. Rapado A. Salud ósea e ingesta de calcio. *REEMO* 1996; 5:26-31.
132. Kenneth J, Buford L. Body composition. *Advances in Pediatrics*. Mosby-Year Book Inc 1993; 40: 169-181.
133. Chan GM, Mileur I, Hansen JW. Calcium and phosphorus requirements in bone mineralization of preterm infants. *J Pediatr* 1988; 113:225-229.
134. Lee WTK, Leung SSF, Ng MY, Wang SF, Xu YC, Zeng WP, Lau J. Bone mineral content of two populations of chinese children with different calcium intakes. *Bone Miner* 1993; 23:195-206.
135. Gunnes M, Lehman EH. Dietary calcium, saturated fat, fiber and vitamin C as predictors of forearm cortical and trabecular bone mineral density in healthy children and adolescents. *Acta Paediatr* 1995; 84:388-392.
136. Lloyd T, Andon MB, Rollings N, MartelJK, Landis JR, Derners LM et al. Calcium supplementation and bone mineral density in adolescent girls. *JAMA* 1993; 270:841-844.
137. Cadogan J, EastellR, Jones N, Barker ME. Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomised, controlled intervention trial. *BMJ* 1997; 315:1255-1260.
138. Raciones dietarias recomendadas. 1ª ed. española de la 10ª Ed. original de: *Recommended Dietary Allowances*. National Research Council. Ediciones Consulta. Barcelona 1991: 169-185.
139. Román E, López del Val T, Fernández C, Cilleruelo ML, Vázquez C. Nutrición y hueso. Ingesta de calcio en la población escolar de Madrid. *Alim Nutri Salud* 1995; 2(1):16-21.

140. Rapado A, Díaz-Curiel M, Gabriel R, Segú JL, Alonso R. Consumo diario de calcio a través de la ingesta de lácteos en la dieta española. *REEMO* 1997; 6:169-174.
141. NIH Consensus Development Conference. Panel on optimal calcium intake. *JAMA* 1994; 272:1942-1948.
142. Food and Nutrition Board: Commission of Life Sciences, National Research Council. Recommended dietary allowances. 10 th ed Washington DC. National Academy Press 1989.
143. Report of the Scientific Committee for Food on Nutrient and Energy intakes for the European Community. Bruselas 1993.
144. Hernández M. Alimentación infantil. 2ª Ed. Díaz de Santos S.A. Madrid 1993.
145. Grupo CAENPE. Consumo de alimentos y estado nutricional de la población escolar de la Comunidad de Madrid. Monografías Serie. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1994.
146. Moreno Rojas R. Lácteos como fuente ideal de calcio/fósforo en la dieta. *Alim Nutri Salud* 1995; 2(3):52-58.
147. Dempster D, Lindsay R. Pathogenesis of osteoporosis. *Lancet* 1993; 341:797-801.
148. Lindsay R. Prevention and treatment of osteoporosis. *Lancet* 1993; 341:801-805.
149. Raisz LG. Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *N Engl J Med* 1988; 319:818-828.
150. Ponder SW, McCormick DP, Fawcett HD, Tran AD, Olgesby GW, Brouhard BH, Travis LB. Bone mineral density of the lumbar vertebrae in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1992; 120:541-545.
151. Takahashi Y, Minamitani K, Kobayashi Y, Minagawa M, Yashuda T, Niimi H. Spinal and femoral bone mass accumulation during normal adolescence: comparison with female patients with sexual precocity and with hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1248-1253.
152. Leifke E, Korner HC, Link TM, Behre HM, Peters PE, Nieschlag E. Effects of testosterone replacement therapy on cortical and trabecular bone mineral density, vertebral body area and paraspinal muscle area in hypogonadal men. *Eur J Endocrinol* 1998; 138:51-58.

153. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S, Cinquanta L, Di Nero G. Effects of long-term treatment with growth hormone on bone and mineral metabolism in children with growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1993; 122:37-45.
154. Neely EK, Marcus R, Rosenfeld RG, Bachrach LK. Turner syndrome adolescents receiving growth hormone are not osteopenic. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:861-866.
155. Carrascosa A, Gussinyé M, Del Río L, Vicens E, Yeste D, Albisu MA. Bone mineral density in growth hormone deficient children. Effect of long-term Gh therapy. *Pediatr Res* 1993; 33:S44 .
156. Peña A. Ejercicio físico y osteoporosis. *REEMO* 1997; 6:223-227.
157. Slemenda CW, Miller JZ, Hui SL, Reister TK, Johnston CC. Role of physical activity in the development of skeletal mass in children. *J Bone Miner Res* 1991; 6:1227-1232.
158. Seeman E, Szumukler GI, Formica C, Tsalamandris C, Mestrovic R. Osteoporosis in anorexia nervosa. The influence of peak bone density, bone loss, oral contraceptive use and exercise. *J Bone Miner Res* 1992; 12:1467-1474.
159. Kiel DP, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ, Baron JA, Felson DT. The effect of smoking at different life stages on bone mineral density in elderly men and women. *Osteoporos Int* 1996; 6:240-248.
160. Chon KS, Sartoris DJ, Brown SA, Clopton P. Alcoholism -associated spinal and femoral bone loss in abstinent male alcoholics, as measured by dual X-ray absorptiometry. *Skeletal Radiol* 1992; 21:431-436.
161. Ortego-Centeno N, Muñoz-Torres M, Jodar E, Hernández-Quero J, Jurado-Duce A, de la Higuera Torres-Puchol J. Effect of tobacco consumption on bone mineral density in healthy young males. *Calcif Tissue Int* 1997; 60:496-500.
162. Krane SM, Schiller AL, Canalis E. Metabolic bone disease: Introduction and classification. En: De Groot LJ, Burger HG, Jameson JL. *Endocrinology*. W Saunders. Philadelphia. 1995: 1190-1203.
163. Pozo J, Gracia R, Argente J. Hipocrecimiento secundario a enfermedades sistémicas. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia Bouthelier R, Rodríguez F. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. Editores médicos. Madrid 1995: 275-296.
164. Mathiassen B, Nielsen S, Ditzel J, Rodbro P. Longterm bone loss in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1990; 227:325-327.

165. Scharla SH, Minne HW, Lempert UG, Leidig G, Hauber M, Raedsch R, Ziegler R. Bone mineral density and calcium regulating hormones in patients with inflammatory bowel disease (Chron's disease) and ulcerative colitis. *Exp Clinical Endocrinol* 1994; 102:44-49.
166. Caulfield LE, Himes JH, Rivera JA. Nutritional supplementation during early childhood and bone mineralization during adolescence. *J Nutr* 1995; 125(supl):1104S-1110S.
167. Turbí C, Zoubacova O, Díaz Curiel M. Osteoporosis secundaria a anorexia nerviosa. *REEMO* 1995; 4: 181-182.
168. Casado de Frias E, Fernández M, Reverte F. Crecimiento y desarrollo en la anorexia nerviosa. *An Esp Pediatr* 1991; 35:167-171.
169. Gussinyé M, Carrascosa A, Del Río L, Yeste S, Albisu MA, Bosch J. Bone mineral density in anorexia nervosa patients. Relation to weight loss, body mass index and period of amenorrhea. *Pediatr Res* 1993; Suppl 33:80.
170. Sowers MF, Corton G, Saphiro B, Jannausch ML, Crutchfield M, Smith ML, Randolph JF, Hollis B. Changes in bone density with lactation. *JAMA* 1993; 269:3130-3135.
171. Rodríguez J, Turbí C, García MT, Zoubakova O. Alteraciones del metabolismo mineral y óseo en el embarazo y la lactancia. *REEMO* 1996; 5:143-150.
172. Peña Carrión A. Raquitismo hipofosfatémico familiar. *Rev Esp Pediatr* 1993; 49:41-46.
173. Yeste D, Carrascosa A, del Río L, Gussinyé M, Liñán S, Cobos N, Tormo R, Infante D. Densidad mineral ósea en niños y adolescentes afectados de fibrosis quística de páncreas. *An Esp Pediatr* 1994; 41:21-27.
174. Hawkins F. Homeostasis del calcio en el neonato y prematuro. *Rev Esp Pediatr* 1993; 49:7-12.
175. Namgung R, Reginal C, Tsang C, Specker BL, Sierra RI. Reduced serum osteocalcin and 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations and low bone mineral content in small for gestational age infants: evidence of decreased bone formation rates. *J Pediatr* 1993; 122:269-275.
176. Bishop NJ, Dahlenburg SL, Fewtrell MS, Morley R, Lucas A. Early diet of preterm infants and bone mineralization at age five years. *Acta Paediatr* 1996; 85:230-236.

177. Pohlandt F. Prevention of postnatal bone demineralization in very low-birth-weight infants by individually monitored supplementation with calcium and phosphorus. *Ped Res* 1994; 35:125-135.
178. Narbona López E, García D, García JL, Galdó G, Maldonado L. Cambios en la mineralización ósea de los niños nacidos a término y prematuros en los primeros cuatro meses de vida. *Act Ped Esp* 1995; 53:641-647.
179. Crespo M, García A, Ramos A, López JO, Gómez C. Osteopenia en el prematuro. *An Esp Pediatr* 1993; 39:(S54)44-50.
180. Pavon P, Monasterio L, Ramos J, Tojo R: Indicadores de actividad en la enfermedad celiaca (no inmunológicos). *Act Ped Esp* 1990; 48:247-249.
181. Mora S, Barrera G, Ricotti A, Webwe G, Bianchi C, Chiumello G. Reversal of low bone density with a gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1998; 67:477-481.
182. Heubi JE, Hollis BW, Tsang RC. Bone disease in chronic childhood cholestasis II. Better absorption of 25-OH vitamin D than vitamin D in extrahepatic biliary atresia. *Pediatr Res* 1990; 27:26-31.
183. Argao EA, Specker BL, Heubi JE. Contenido mineral óseo de lactantes y niños con una hepatopatía colestásica crónica. *Pediatrics* 1993; 35:321-324.
184. Moran CE, Sosa EG, Martínez SM, Geldern P, Messina D, Russo A, Boerr L, Bai JC. Bone mineral density in patients with pancreatic insufficiency and steatorrhea. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:867-871.
185. Peña MJ, Lluch MD, Ramos I. Metabolismo fosfocálcico en niños en tratamiento prolongado con anticonvulsivos II: aspectos comparativos con diferentes fármacos. *An Esp Pediatr* 1991; 35:369-372.
186. Guichot MR, Luch MD, Ramos I. Valoración de la masa ósea por absorciometría fotónica doble en niños con tratamiento prolongado con anticonvulsivos. *An Esp Pediatr* 1992; 37:109-113.
187. Callis L. Osteodistrofia urémica. *Rev Esp Pediatr* 1993; 49:53-56.
188. Hodson S. Corticosteroid induced osteopenia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19:95-111.
189. Bjarnason I, MacPherson A, Mackintosh C, Buxton-Thomas M, Forgacs I, Moniz C. Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1997; 40:228-233.

190. Köning P, Hillman L, Cervantes C, Levine C, Maloney CH, Douglas B, Johnson L, Allen S. Bone metabolism in children with asthma treated with beclomethasone dipropionate. *J Pediatr* 1993; 122:219-226.
191. Villareal MS, Klaustermeyer WB, Hahn TJ, Gordon EH. Osteoporosis in steroid-dependent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76:369-372.
192. Arikoski P, Komulainen J, Voutilainen R, Riikonen P, Parviainen M, Tapanainen P et al. Reduced bone mineral density in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J pediatr Hematol Oncol* 1998; 20:234-240.
193. Brik R, Keidar Z, Schapira D, Israel O. Bone mineral density and turnover in children with systemic juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25:990-992.
194. Falcini F, Trapani S, Civinini R, Capone A, Ermini M, Bartolozzi G. The primary role of steroids on the osteoporosis in juvenile rheumatoid patients evaluated by dual energy X-ray absorptiometry. *J Endocrinol Invest* 1996; 19:165-169.
195. Purohit A, Flanagan AM, Reed MJ. Estrogen synthesis by osteoblast cell lines. *Endocrinology* 1992; 131:2027-2031.
196. Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM, Greenspan SL, Rosenthal DI, Crowley WF. Osteoporosis in men with hypogonadotropic hypogonadism. *Ann Intern Med* 1987; 106:354-361.
197. Finkelstein JS, Neer RM, Biller BM, Crawford JD, Klibanski A. Osteopenia in men with a history of delayed puberty. *N Engl J Med* 1992; 326:600-604.
198. Brown DM, Jowsey J, Bradford DS. Osteoporosis in ovarian dysgenesis. *J Pediatr* 1974; 84:816-820.
199. Mora S, Weber G, Guarneri MP, Nizzoli G, Passolini D, Chiumello G. Effect of estrogen replacement therapy on bone mineral content in girls with Turner syndrome. *Obstet Gynecol* 1992; 79:747-751.
200. Sylvén L, Hagenfeldt K, Ringertz H. Bone mineral density in middle-aged women with Turner's syndrome. *Eur J Pediatr* 1995; 152:47-52.
201. Holl RW, Kunze D, Etzrodt H, Teller W, Heinze E. Turner syndrome: final height, glucose tolerance, bone density and psychosocial status in 25 adult patients. *Eur J Pediatr* 1994; 153:11-16.
202. Ross J, Long L, Feuillan P, Cassorla F, Cutler G. Normal bone density of the wrist and spine and increased wrist fractures in girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:355-359.

203. Naeraa RW, Brixen K, Hansen RM, Hasling C, Mosekilde L, Andersen JH et al. Skeletal size and bone mineral content in Turner's syndrome. Relation to karyotype, estrogen treatment, physical fitness and bone turnover. *Calcif Tissue Int* 1991; 49:77-83.
204. Lanes R, Gunczler P, Paoli M, Weisinger JR. Bone mineral density of prepubertal age girls with Turner's syndrome while on growth hormone therapy. *Horm Res* 1995; 44:168-171.
205. Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI, Federico G, Calisti L, Fusaro C. Bone demineralization and impaired mineral metabolism in insulin-dependent diabetes mellitus. A possible role of magnesium deficiency. *Helv Paediatr Acta*. 1989; 43:405-414.
206. Ziegler R. Diabetes mellitus and metabolism. *Hormone Metab Res* 1992; Suppl 26:90-94.
207. Baran BT, Braverman LE. Thyroid hormones and bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:1182-1183.
208. Sagesse G, Bertelloni S, Baroncelli GI. Bone mineralization and calciotropic hormones in children with hyperthyroidism. Effects of methimazole therapy. *J Endocrinol Invest* 1990; 13:587-592.
209. Carrascosa A, Gussinyé M, Audí L, Enrubia M, Yeste D, Vargas D. Hormona de crecimiento y mineralización del esqueleto óseo. *Endocrinología* 1994; 41:51-54.
210. Molina Font JA, Narbona E, Maldonado J, Fernández J, Muñoz A, Cosano C, Galdo G. Valoración del contenido mineral óseo en el curso del tratamiento con Hormona del crecimiento. *An Esp Pediatr* 1993; 39:51-54.
211. Boot AM, Engels MA, Boerma GJ, Krenning EP, de Muinck SM. Changes in bone mineral density, body composition and lipid metabolism during growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2423-2428.
212. Bachrach L, Guido D, Katzman D, Litt IF, Marcus R. Decreased bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *Pediatrics* 1990; 86:440-447.
213. Silber TJ, Janie M, Cox MD. Early detection of osteopenia in anorexia nervosa by radiographic absorptiometry. *Adoles Pediatr Gynecol* 1990; 3:137-140.
214. Rico H, Revilla M, Iritia M, Arribas I, Fernando-Villa L. Total body bone mineral and tartrate-resistant acid phosphatase levels in type I and III osteogenesis imperfecta. *Miner Electrolyte Metab* 1991; 17:396-398.

215. Kohlmeier L, Gasner C, Marcus R. Bone mineral status of women with Marfan syndrome. *Am J Med* 1993; 95:568-572.
216. Kohlmeier L, Gasner C, Bachrach LK, Marcus R. The bone mineral status of patients with Marfan syndrome. *J Bone Miner Res* 1995; 10:1550-1555.
217. Franke U, Furtmayr H. Marfan's syndrome and other disorders of fibrillin. *N Engl J Med* 1994; 330:1384-1385.
218. McMurry M, Chan GM, Leonard CO, Ernst SL. Bone mineral status in children with phenylketonuria. Relationship to nutritional intake and phenylalanine control. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:997-1004.
219. Luisetto G, Mastrogiacomo I, Bonanni G, Pozzan G, Botteon S, Tizian L, Galuppo P. Bone mass and mineral metabolism in Klinefelter's syndrome. *Osteoporos Int* 1995; 5:455-461.
220. Locatto ME, Fernández MC, Abranzon H, Caferra D, Puche RC. Calcium metabolism of rats with varying degrees of insulinopenia. *Bone Miner* 1990; 8:119-130.
221. Albright F, Reifenstein EC. The parathyroid glands and metabolic bone disease. Selected studies. Williams and Wilkins, Baltimore. 1948.
222. Levin ME, Boisseau VC, Avioli LV. Effects of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult-onset diabetes. *N Engl J Med* 1976; 294:241-244.
223. Auxwerx J, Dequeker J, Bouillon R, Geusens P, Nijs J. Mineral metabolism and bone mass at peripheral and axial skeleton in diabetes mellitus. *Diabetes* 1988; 37:8-12.
224. Casado de Frías E. Diabetes mellitus. En: Casado E, Nogales A. *Pediatría*. Vol 1. Madrid 1991: 245-255.
225. Oyarzábal M, López MJ, Blasco L. Diabetes mellitus (IV): complicaciones. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia Bouthelier R, Rodríguez F. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. Editores médicos. Madrid 1995: 995-1014.
226. Bouillon R. Diabetic bone disease. *Calcif Tissue Int* 1991; 49:155-160.
227. Buysschaert M, Cauwe F, Jamart J. Proximal femur density in type I and II diabetic patients. *Diabet Metab* 1992; 18:32-37.
228. Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF, Rao DS, Whitehouse FW, Parfitt AM. Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes* 1995; 44:775-782.

229. Muñoz-Torres M, Jodar E, Escobar-Jiménez F, López-Ibarra PJ, Luna JD. Bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry in Spanish patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int* 1996; 58:316-319.
230. Pascual J, Argente J, López MB, Muñoz M, Martínez G, Vázquez MA, Jodar E, Pérez-Cano R, Hawkins F. Bone mineral density in children and adolescents with diabetes mellitus type 1 of recent onset. *Calcif Tissue Int* 1998; 62:31-35.
231. Rosenbloom AL, Lezotte DC, Weber FT, Gudat J, Heller DR, Weber ML, Klein S, Kennedy BB. Diminution of bone mass in childhood diabetes. *Diabetes* 1977; 26:1052-1055.
232. Santiago JV, Mc Alister WH, Ratzan SK, Bussman Y, Haymond MW, Shackelford G, Weldon VV. Decrease cortical thickness and osteopenia in children with diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45:845-848.
233. Mc Nair P. Bone mineral metabolism in human type I (insulin dependent) diabetes mellitus. *Dan Med Bull* 1988; 35:109-121.
234. Shore RM, Chesney RW, Mazess RB, Rose PG, Bargman GJ. Osteopenia in juvenile diabetes. *Calcif Tissue Int* 1981; 33:455-457.
235. Wiske PS, Wenworth SM, Norton JA, Epstein S, Johnston C. Evaluation of bone mass and growth in young diabetics. *Metabolism* 1982; 31:848-854.
236. Hui SL, Epstein R, Johnston CC. A prospective study of bone mass in patients with type I diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60:74-80.
237. Hansen MA, Hassager C, Overgaard K, Marslew U, Riis BJ, Christiansen C. Dual-energy X-ray absorptiometry: a precise method of measuring bone mineral density in the lumbar spine. *J Nucl Med* 1990; 31:1156-1162.
238. Olmos JM, Pérez-Castrillón JL, García MT, Garrido JC, Amado JA, González-Macías. Bone densitometry and biochemical bone remodeling markers in type I diabetes mellitus. *Bone and Mineral* 1994; 26:1-8.
239. De Leeuw I, Abs R. Bone mass and bone density in maturity type diabetes measured by I 125 photon- absorption technique. *Diabetes* 1977; 26:1130-1135.
240. Storm TL, Sorensen OH, Lund BJ, Lund BI, Christiansen JS, Andersen AR, Lumholtz IB, Parving HH. Vitamin D metabolism in insulin-dependent diabetes mellitus. *Metab Bone Dis Relat Res* 1983; 5:107110.
241. Durá T, Moya M, Casero J. Hiperfiltración glomerular, microalbuminuria e hipercalcemia en niños con diabetes mellitus. *Endocrinología* 1992; 39:118-122.

242. Durá T, Moya M, Cortés E. Importancia del estudio del contenido mineral óseo en la diabetes infantil. *Endocrinología* 1995; 42:282-285.
243. Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI, Ghirri P. Calcitonin secretion in children with insulin- dependent diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 1991; 118:464-467.
244. Brenner RE, Riemenschneider B, Blum W, Mörike M, Teller WM, Pirsig W, Heinze E. Defective stimulation of proliferation and collagen byosynthesis of human bone cells by serum from diabetic patients. *Acta Endocrinolog* 1992; 127:509-514.
245. Rico H. Etiopatogenia de la osteoporosis diabética. En *Osteoporosis como síndrome*. Ed Ciba-Geigy. Barcelona 1988: 86-91.
246. Massa G, Bouillon R, Vanderschueren-Lodeweyckx M. Serum levels of growth hormone-binding protein an insuline-like growth factor I in children and adolescents with type 1(insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36:239-243.
247. Weber G, Beccaria L, de' Angelis M, Mora S, Galli L, Cazzuffi MA, Turba F, Frisone F, Guarneri MP, Chiumello G. Bone mass in young patients with type I diabetes. *Bone Mineral* 1990; 8:23-30.
248. McNair P, Christiansen C, Christiansen MS, Madsbad S, Faber OK, Binder C, Transbol I. Development of bone mineral loss in insulin treated diabetes: a one and a half year follow-up study in sixty patients. *Eur J Clin Invest* 1981; 11:55-59.
249. Frazer TE, White DH, Hough S. Santiago JV, McGee BR, Bruce G, Mallon J, Avioli LV. Alterations in circulating vitamine D metabolites in young insulin-dependent diabetic. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53:1154-1159.
250. Roe TF, Mora S, Costin G, Kaufman F, Carlson ME, Gilsanz V. Vertebral bone density in insulin-dependent diabetic children. *Metabolism* 1991; 40:967-971.
251. Piepkorn B, Kann P, Forst T, Andreas J, Pfutzner A, Beyer J. Bone mineral density and bone metabolism in diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1997; 29:584-591.
252. McNair P, Madsbad S, Christiansen C, Faber OK, Transbol I, Binder C. Osteopenia in insulin treated dibetes mellitus. Its relation to age at onset, sex and duration of disease. *Diabetologia* 1978; 15:87-90.
253. Spanheimer R. Inhibition of collagen production by diabetic rat serum: response to insuline and insuline-like growth fctor I added in vitro. *Endocrinology* 1991; 129:3018-3026.

254. Verhaeghe J, Van Herk E, Visser WJ, Suiter AM, Thomasset M, Einhorn TA, et al. Bone and mineral metabolism in BB rats with long-term diabetes: decreased bone turnover and osteoporosis. *Diabetes* 1990; 39:477-482.
255. Hadjidakis D, Lempert UG, Minne HW, Ziegler R. Bone loss in experimental diabetes. Comparison with the model of inflammation mediated osteopenia. *Horm Metab Res* 1993; 25:77-81.
256. Villà MC. Modelos animales en el estudio la diabetes insulín dependiente. *Endocrinología* 1992; 39:20-25.
257. Nyomba BL, Verhaeghe J, Thomasset M, Lissens W, Bouillon R. Bone mineral homeostasis in spontaneously diabetic BB rats. I. Abnormal Vitamin D metabolism and impaired active intestinal calcium absorption. *Endocrinology* 1989; 124:565-572.
258. Nyomba BL, Bouillon R, Bidingija M, Kandjingu K, De Moor P. Vitamin D metabolites and their binding protein in adult diabetic patients. *Diabetes* 1986; 35:911-915.
259. McNair P, Mabsbad S, Christiansen C, Christiansenn MS, Faber OK, Binder C, Transbol I. Bone loss in diabetes: effects on metabolic state. *Diabetología* 1979; 17:283-286.
260. Waud CE, Marks SC, Lew R, Baran DT. Bone mineral density in the femur and lumbar vertebrae decreases after twelve weeks of diabetes in spontaneously diabetic-prone BB/Worcester rats. *Calcif Tissue Int* 1994; 54:237-240.
261. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standars for heigh, weight, height velocity, weight velocity and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976; 51:170-179.
262. Alonso T. Curvas y tablas de crecimiento fetal. En: Alonso T. Crecimiento fetal. Evaluación perinatal. MJ. Madrid 1992: 125-142.
263. Moreiras O, Carbajal A, Cabrera ML. La composición de los alimentos. Madrid: EUDEMA, 1993.
264. Alvarez C, Alonso J, Domingo A, Regidor E. Propuesta de un sistema de indicadores para la medición de la clase social. En: Alvarez C. La medición de la clase social en Ciencias de la Salud. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Epidemiología. Barcelona: SG Editores 1995: 75-86.
265. Bueno M, Sarriá A, Bueno-Lozano M, Bueno-Lozano G. Desarrollo puberal normal: etapas clínicas y valoración. En: Bueno M. Crecimiento y desarrollo humanos y sus transtornos. 2ª ed. ERGON. Madrid 1996: 79-92.

266. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44:291-303.
267. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45:13-23.
268. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd Ed. Stanford, Calif: Stanford University Press. Stanford University Press, 1959.
269. Hologic QDR-1000 TM. Operator's manual. November . 1988; 1-225.
270. Forearm application module. Operator's manual and user's guide. Hologic QDR-1000 TM whole body x-ray bone densitometer. Hologic Inc 1990; 30:347-390.
271. Hernández M. El patrón de crecimiento humano: factores que regulan el crecimiento. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia Bouthelier R, Rodríguez F. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Editores médicos. Madrid 1995: 37-54.
272. Kröger H, Kotaniemi A, Kröger L, Alhava E. Development of bone mass and bone density of the spine and femoral neck - a prospective study of 65 children and adolescents. *Bone Miner* 1993; 23:171-182.
273. Croucher PI, Garrahan NJ, Compston JE. Structural mechanisms of trabecular bone loss in primary osteoporosis: specific disease mechanism on early ageing?. *Bone Miner* 1994; 25:111-121.
274. Tylavsky FA, Anderson JJB, Talmage RV, Taft TN. Are calcium intakes and physical activity patterns during adolescence related to radial bone mass of white college-age females?. *Osteoporosis Int* 1992; 2:232-240.
275. Weinstein RS, New KD, Sappington LJ. Dual-energy x-ray absorptiometry versus single photon absorptiometry of the radius. *Calcif Tissue Int* 1991; 49:313-316.
276. Nieves JW, Cosman F, Mars C, Lindsay R. Comparative assessment of bone mineral density of the forearm using single photon and dual x-ray absorptiometry. *Calcif Tissue Int* 1992; 51:352-355.
277. Nelson D, Feingold M, Mascha E, Kleerekoper M. Comparison of single-photon and dual energy x-ray absorptiometry of the radius. *Bone Miner* 1992; 18:77-83.
278. Faulkner KG, McClung MR, Schmeer MS, Roberts LA, Gaither KW. Densitometry of the radius using single and dual energy absorptiometry. *Calcif Tissue Int* 1994; 54:208-211.

279. Kellie SE. Diagnostic and therapeutic technology assessment: measurement of bone density with dual energy x-ray absorptiometry. *JAMA* 1992; 267:286-294.
280. Kröger H, Vainio P, Nieminen J, Kotaniemi A. Comparison of different models for interpreting bone mineral density measurements using DXA and MRI technology. *Bone* 1995; 17:157-159.
281. García-Talavera JR. Aplicación clínica de la densitometría ósea. *An Med Intern (Madrid)* 1991; suppl 3, 8:15-27.
282. Glastre ET, Braillon P, David L et al. Measurement of bone mineral content of the lumbar spine by dual-energy x-ray absorptiometry in normal children: correlations with growth parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:1330-1333.
283. Moreira Andres MN, Canizo FJ, Papapietro K, Rejas J, Hawkins FG. Comparison between spinal and radial bone mineral density in children measured by X-ray absorptiometry. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1995; 8:35-41.
284. Barden HS, Mazess RB. Bone densitometry in infants. *J Pediatr* 1988; 113:172-177.
285. Southard RN, Morris JD, Mahan JD, Hayes JR, Torch MA, Sommer A, Zipf W. Bone mass in healthy children: measurement with quantitative DXA. *Radiology* 1991; 179:735-738.
286. Ponder SW, McCormick DP, Fawcett HD. Spinal bone mineral density in children aged 5.00 through 11.99 years. *Am J Dis Child* 1990; 144:1346-1348.
287. Behrman R. Nelson. *Tratado de Pediatría*. 14ª Ed. II. Interamericana de España. Madrid 1992: 2120-2131.
288. Carrascosa A, Audi L, Fernández MA, Ballabriga A. Biological effects of androgens and identification of specific dihydrotestosterone-binding sites in cultured human fetal epiphyseal chondrocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:134-140.
289. Kasperk Ch, Fitzsimmons R, Strong D, Mohan S, Jennings J, Wergedal J, Baylink D. Studies of the mechanism by which androgens enhance mitogenesis and differentiation in bone cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:1322-1329.
290. Trichopoulou A, Vassilakou T. Recommended dietary intakes in the European community member states: an overview. *Eur J Clin Nutr* 1990; 44:51-125.
291. Boot MA, de Ridder MA, Pols HA, Krenning EP, de Muinck SM. Bone mineral density in children and adolescents: relation to puberty, calcium intake, and physical activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:57-62.

292. Grimston SK, Morrison K, Harder JA, Hanley DA. Bone mineral density during puberty in Western Canadian children. *Bone Miner* 1992; 19:85-96.
293. Roig D. Valores de referencia de la densitometría ósea en España. *Rev Esp Med Nuclear* 1991; 10:29- 33.
294. Tanner J. Growth at adolescence, 2nd Ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford, U.K. 1962.
295. Al-Qadreh A, Voskaki I, Kassiou C, Athanasopoulou H, Sarfidou E, Bartsocas CS. Treatment of osteopenia in children with insulin-dependent diabetes mellitus: the effect of 1 alpha - hydroxyvitamin D3. *Eur J Pediatr* 1996;155:15-17.
296. Bonfanti R, Mora S, Prinster C, Boggetti E, Meschi F, Puzzovio M, Proverbio MC, Chiumello G. Bone remodeling indexes at onset and during the first year of follow-up in insulin-dependent diabetic children. *Calcif Tissue Int* 1997; 60:397-400.
297. McNair P, Madsbad S, Christiansen MS et al. Bone mineral loss in insuline treated diabetes mellitus: studies on pathogenesis. *Acta Endocrinol* 1979; 90:463.
298. Malone JJ, Lowitt S, Duncan JA, Shah SC, Vargas A, Root AW. Hypercalciuria, hyperphosphaturia and growth retardation in children with diabetes mellitus. *Pediatrics* 1986; 787:298-304.
299. Salerno M, Argenziano A, Di Maio S, Gasparini N, Formicola S, Di Filippo G, Tenore A. Pubertal growth, sexual maturation and final height in children with IDDM. Effects of age at onset and metabolic control. *Diabetes Care* 1997; 20:721-724.
300. Díaz M, Palacios N, Rapado A, De la Piedra C, Herrera JL. Afección de hueso cortical y trabecular en la diabetes insulínica. *Rev Clin Esp* 1991; 189:408-411.
301. Lettgen B, Hauffa B, Möhlman C, Jeken C, Reiners C. Bone mineral density in children and adolescents with juvenile diabetes: selective measurement of bone mineral density of trabecular and cortical bone using peripheral Quantitative Computed Tomography. *Horm Res* 1995; 43:173-175.
302. Madsbad S. Prevalence of residual B cell function and its metabolic consequences in type I (insulin- dependent) diabetes. *Diabetología* 1983; 24:141-147.
303. Fogh-Andersen N, Mc Nair P, Moller-Petersen J, Madsab S. Lowered serum ionized calcium in insuline treated diabetic subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 1983; 43:93-97.